

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 - N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ATAXIE - TELANGIECTASIE

A PROPOS D'UN CAS PRINCEPS EN ALGERIE
TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS
C. H. U. DE PARNET - HUSSEIN-DEY

T H E S E

pour le

DOCTORAT D'UNIVERSITE - MENTION MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 29 Décembre 1973
par

GOTTESMAN Eleanor née HITOV

le 2 Avril 1946 à NEW-YORK NEW-JERSEY (Etats Unis)

M E M B R E D U J U R Y

Mme. A. BENALLEGUE NOUREDDINE Professeur de Clinique Médicale des Enfants

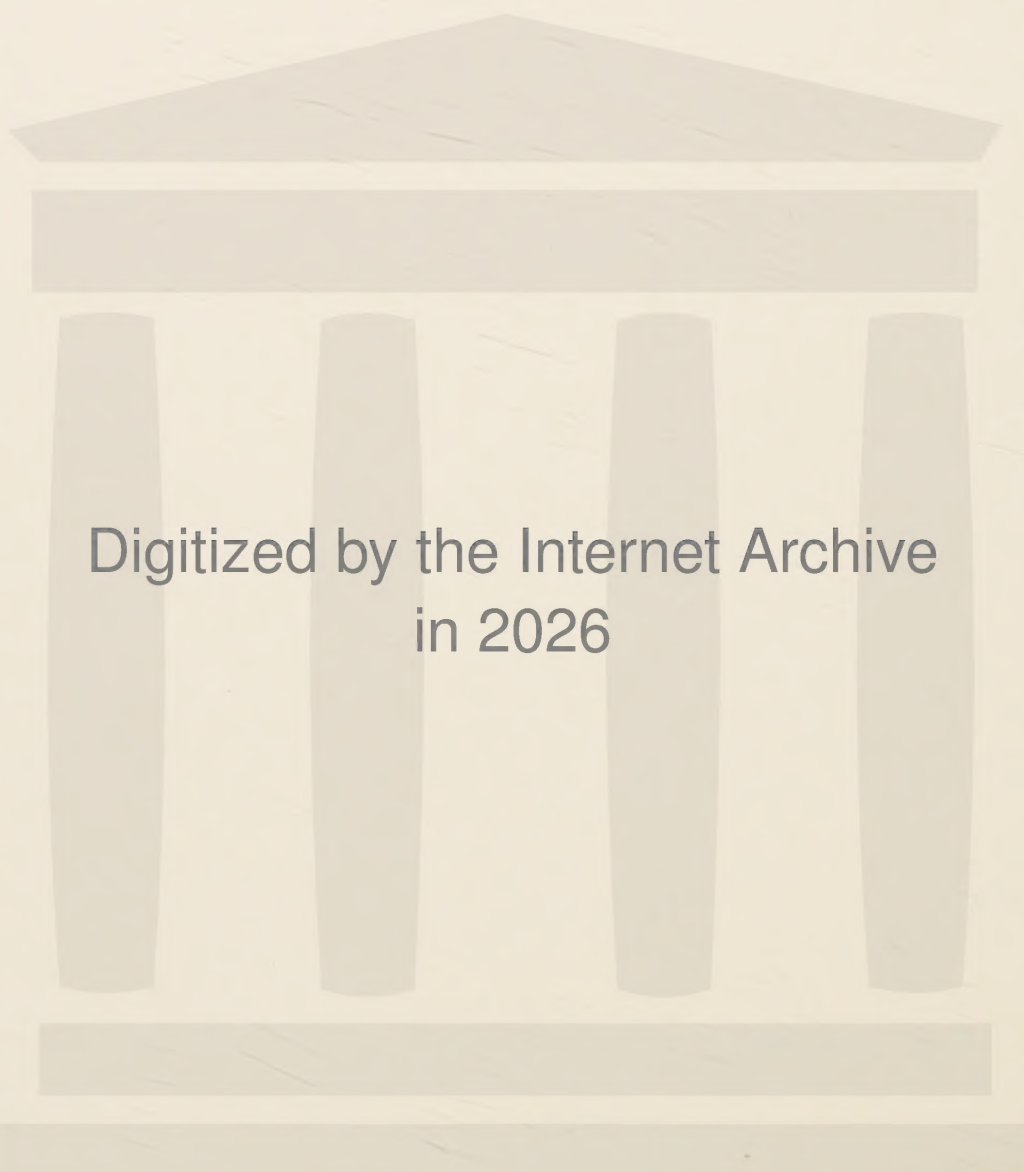
Mr. M. ABADA Professeur (Neuro-Chirurgie)

Mme. S. BENABDALLAH Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)

Mme. D. HARTANI Maître Assistant (Ophtalmologie)

Présidente

Juges



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548217_0017

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 - No

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ATAXIE - TELANGIECTASIE

A PROPOS D'UN CAS PRINCEPS EN ALGERIE
TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS
C. H. U. DE PARNET - HUSSEIN-DEY

T H E S E

pour le

DOCTORAT D'UNIVERSITE - MENTION MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 29 Décembre 1973

par

GOTTESMAN Eleanor née HITOV

le 2 Avril 1946 à NEW-YORK NEW-JERSEY (Etats Unis)

M E M B R E D U J U R Y

Mme. A. BENALLEGUE NOUREDDINE Professeur de Clinique Médicale des Enfants

Mr. M. ABADA Professeur (Neuro-Chirurgie)

Mme. S. BENABDALLAH Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)

Mme. D. HARTANI Maître Assistant (Ophtalmologie)

Présidente

Juges

SERNENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

A Tous Ceux Qui Ont
Participe' A Notre
Formation

A Notre Maître et Présidente de thèse,
Madame le Professeur BENALLEGUE

Nous avons eu, très tôt
l'occasion d'apprécier la richesse, la clarté
et la logique de votre enseignement; d'abord
en tant qu'externe puis en tant qu'interne.

Vous nous avez fait
l'honneur de nous accueillir comme Résidente
dans votre service où nous apprenons chaque
jour davantage.

A plusieurs reprises vous
nous avez démontré votre extrême compréhension
à notre égard et cette thèse en est un témoignage
parmi tant d'autres.

Veuillez trouver ici l'ex-
pression de notre profonde gratitude et de
notre respectueux attachement.

A Nos Juges,

Monsieur le Professeur ABADA
Professeur de Neuro-Chirurgie

C'est dans votre service
que nous avons effectué notre premier stage
en Algérie. Vous nous y avez chaleureusement
accueillie, et vous nous avez permis de profiter
de votre enseignement.

Vous nous avez fait l'hon-
neur de compter parmi nos juges. Soyez assuré
de notre grande reconnaissance.

Madame le Professeur BENABDALLAH
Maître de Conférences Agrégé
(Pédiatrie et Puériculture)

Dès notre premier séjour
dans le service, vous nous avez accueillie avec
bienveillance, ne ménageant aucun effort pour
notre formation. C'est grâce à votre précieux
concours que cette thèse a pu se réaliser.

Vous êtes et resterez
pour nous une constante source d'inspiration.

Madame le Docteur HARTANI
Maître Assistant (Ophtalmologie)

Bien que nous n'ayons pas
effectué un stage auprès de vous, nous avons en-
tretenu des rapports amicaux. Vous avez eu l'ama-
bilité de pratiquer l'examen ophtalmologique de
notre malade et en plus, vous nous faites l'hon-
neur de juger ce travail. Soyez ici, remerciée.

A M^r ABBADI (de l'Institut Pasteur d'Alger) et
Au D^r BENBOUZID (Maître Assistant en Pédiatrie
Hôpital Parnet)

en vous remerciant pour toute l'aide
que vous nous avez apportée

A tous nos Maîtres des Hôpitaux et de la
Faculté de Médecine d'Alger r

Aux Autorités Algériennes

qui nous ont permis de poursuivre nos
études en Algérie

A tous les Travailleurs de la Santé des C.H.U.
d'Alger et en particulier, aux
Travailleurs du CH.U. de PARNET

INTRODUCTION

L'Ataxie-Télangiectasie est une maladie familiale mystérieuse, de pronostic sombre, de connaissance assez récente. Malgré le nombre toujours croissant de cas publiés, cette maladie continue à susciter un vif intérêt car on y retrouve un syndrome biologique particulier à type de Carence Immunitaire. Son lien avec la symptomatologie clinique, qui associe comme son nom l'indique un syndrome neurologique à des télangiectasies oculo-cutanées, reste à élucider.

Le soubassement génétique de cette affection familiale, fait le lien entre ces deux séries de signes, mais on ignore par quel mécanisme.

Tout récemment cependant, de nouvelles thérapeutiques basées sur les phénomènes immunologiques semblent pouvoir apporter une lueur d'espoir.

En effet, l'Ataxie-Télangiectasie est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par l'association de deux grands syndromes:

1. un syndrome clinique composé:

de signes cutanéomuqueux à type
de Télangiectasies oculo-cutanées

de signes neurologiques caractérisés par une ataxie cérébelleuse et des signes extra-pyramidaux d'infections répétées sinusales et respiratoires qu'explique

2. le syndrome biologique qui révèle une carence immunitaire complexe.

L'affection se manifeste précocément dans la vie et évolue ensuite progressivement vers l'aggravation des signes neurologiques. Elle aboutit à une infirmité motrice sévère, grévée de nombreuses infections pulmonaires souvent mortelles. De surcroît, le sujet atteint vit sous la menace constante de la survenue d'une affection maligne lympho-réticulaire (lympho ou réticulo-sarcome, ou maladie de Hodgkin).

Les manifestations cliniques et les lésions anatomopathologiques sont actuellement bien connues. L'identification du syndrome biologique a fait récemment de grands progrès, mais la pathogénie, et partant la thérapeutique de cette affection, restent encore un mystère à éclaircir.

Nous rapportons dans cette étude le premier cas Algérien authentifié à notre connaissance jusqu'à ce jour. Nous nous proposons dans ce travail de confronter les divers éléments cliniques, biologiques et génétiques de notre observation à ceux de la littérature.

PRESENTATION DE
L'ATAXIE-TELANGIECTASIE
A PARTIR DE LA REVUE
DE LA LITTERATURE

HISTORIQUE

Les premiers cas d'Ataxie-Télangiectasie ont été rapportés dans la littérature sous des noms divers.

SYLLABA et HENNER ont décrit en 1926 "l'athétose double idiopathique et congénitale avec télangiectasies oculaires". Ils insi_{st}aient sur le caractère familial de la maladie qui, selon eux, laissait intact le psychisme, et désignaient les télangiectasies sous le nom de "signe du réseau vasculaire conjonctival" (99).

Mais c'est à Madame LOUIS-BAR qu'on attribue habituellement d'avoir individualisé la première cette entité clinique (66). En octobre 1940 elle observait chez un enfant de 9 ans un ensemble de signes qu'elle décrivait comme une "dysplasie neuro-cutanée" formée d'une association "de télangiectasies fines en nappes à disposition naevoïde et d'un syndrome cérébelleux congénital et progressif".

Il a fallu ensuite attendre mai 1957 pour que WELLS et SHY publi_{ent} une autre observation semblable sous l'appellation de "choréo-athétose progressive familiale avec télangiectasies cutanées" (110). Mais, comme BODER et SEDGWICK l'ont constaté, les manifestations neur_ologiques dans ce cas étaient à prédominance extra-pyramidale.

Ce n'est finalement qu'en juin 1957 (14 bis) que BODER et SEDGWICK ont proposé la dénomination d'Ataxie-Télangiectasie, nom qui a été adopté par la suite. En 1958 ces auteurs ont publié 8 observations de l'affection et en ont dégagé une description clinique qui n'a subi que peu de modifications jusqu'à ce jour. (14)

A partir de 1958 les observations se sont multipliées, et ARTHUIS en 1968, en faisant la revue de la littérature, en dénombrait plus de 150. (9)

En 1961 un nouvel élément, d'un intérêt considérable est signalé; c'est la découverte du syndrome de carence immunitaire.

Le premier élément qui a attiré l'attention des auteurs (THIEFFRY et Col.), c'est la diminution ou l'absence totale de l'immunoglobuline A. (102)

Plus tard de nombreux auteurs ont mis en évidence un déficit de l'immunité cellulaire, démontré par les tests d'hypersensibilité cutanée de type retardé et par la tolérance anormale des homogreffes cutanées. (26, 79, 83)

Des anomalies du tissu tymphoïde et des lymphocytes ont été aussi retrouvées lorsqu'elles étaient systématiquement recherchées.

Les phénomènes immunologiques sont actuellement ceux qui préoccupent le plus les auteurs intéressés par la question, et ceci dans le but de comprendre leurs rapports avec cette maladie dégénérative, et partant de réussir à la traiter ou à la prévenir.

FREQUENCE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES

I) La fréquence de l'Ataxie-Télangiectasie est difficile à estimer. Depuis 1958, date à laquelle elle a été bien individualisée, environ 200 cas ont été publiés dans la littérature mondiale. A la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, 16 cas ont été observés en 8 ans, de 1960 à 1968. (9) Il semble donc que la maladie sans être très fréquente ne soit pas exceptionnelle.

En Algérie, par contre, il semble que le cas présenté dans ce travail soit le premier à être authentifié.

II) Les Facteurs Etiologiques

A) La Repartition Géographique semble homogène dans le monde. C'est ainsi qu'après les cas initiaux signalés en Europe Occidentale et aux Etats Unis, d'autres observations ont été publiées en provenance notamment

du Mexique (104)

d'Europe Centrale (33)

d'Union Soviétique (23)

du Liban (57)

de l'Inde (11, 68, 106)

du Japon (53, 59) et

de l'Afrique de Sud (107).

Il ne semble donc pas exister d'influence régionale ni raciale (les cas cités représentant toutes les races).

B) Le Sexe

Il n'existe pas de prépondérance de sexe. Les garçons ou les filles sont atteints indifféremment (55% de garçons, 45% de filles selon ARTHUIS (9), des résultats semblables sont rapportés par LAMY (61)).

C) Parmi les facteurs favorisants de cette affection, on peut citer au premier plan la facteur génétique que nous reverrons de façon détaillée plus loin. Disons seulement d'emblée que cette maladie congénitale semble bien avoir une transmission de type autosomique récessif et que par conséquent le rôle de la consanguinité ne doit pas être oublié.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Le problème anatomo-pathologique de l'Ataxie-Télangiectasie peut être envisagé sous quatre angles différents selon que les lésions intéressent

le tissu nerveux
le système lymphoïde
les glandes endocrines ou
les poumons

La discussion sur la nature de ces lésions est importante car elle a des implications pathogéniques comme nous le verrons.

I) Les Lésions du Système Nerveux

A) Le cervelet est intéressé de façon constante par un processus atrophique cortical à prédominance cérébelleuse atteignant ses différents éléments. (9, 14, 27, 61, 73, 103)

L'altération des cellules de Purkinje est fondamentale. Elle se manifeste par une raréfaction de celles-ci associée à un épaissement des fibres en corbeille.

Sur les trajets des cylindraxes ou des dendrites de ces cellules, on trouve des gonflements localisés qui entraînent des images de torpédos multiples. Ces lésions

sont caractéristiques des dégénérescences systématisées du cervelet et n'ont aucun caractère de spécificité d'Ataxie-Télangiectasie.

La couche des grains est rarifiée sans localisations particulières.

La substance blanche du cervelet est légèrement spongieuse.

Des télangiectasies au niveau des méninges cérébelleuses peuvent se voir.

De plus, la substance blanche cérébelleuse peut être envahie par des îlots de tissu cortical. Ces hétérotopies sont composées d'amas désordonnés de cellules de Purkinje et de grains.

Les hétérotopies peuvent aussi être situées à l'intérieur du cortex où les éléments étrangers peuvent se localiser dans la couche des grains ou dans la moitié interne de la couche moléculaire.

Les liens entre l'Ataxie-Télangiectasie et certaines dysplasies neuro-ectodermiques a pu être envisagé vu la présence de télangiectasies et d'hétérotopies. (9)

B) Les autres éléments du Système Nerveux Central
peuvent aussi mais plus rarement être intéressés. Dans ce cadre, on a pu observer au niveau du cortex cérébral une réduction de volume des cellules de Betz de la frontale ascendante. (103) Des altérations discrètes des noyaux

olivaire et dentelé ont aussi été signalées. (14)

Au niveau de la moelle sont notées parfois des lésions du cordon postérieur (a type de démyélinisation) et une raréfaction des cellules de la corne antérieure. (1) Par ailleurs, des lésions minimales des ganglions rachidiens et sympathiques ont été rapportées. (9)

C) La disparition ou l'affaiblissement des réflexes tendineux, parfois observés en clinique, est expliquée anatomiquement par certaines lésions du système nerveux périphérique assez fréquemment rencontrées. (9, 103) Elles siègent au niveau des racines antérieures et postérieures, et au niveau des nerfs périphériques. Les gaines myéliniques sont touchées et deviennent fragmentées ou gonflées, pouvant même disparaître. Les cylindres aussi sont augmentés de volume et présentent un calibre irrégulier. Après une certaine durée d'évolution une atrophie musculaire de type neurogène peut même en résulter.

Au terme de cette étude des lésions nerveuses, on comprend facilement le syndrome cérébelleux de l'Ataxie-Télangiectasie. Cependant on ne peut toujours pas expliquer les signes extra-pyramidaux ainsi que les troubles particuliers de la motilité oculaire.

II) Les altérations anatomiques du Système Lymphoïde sont particulièrement intéressantes à connaître puisqu'elles sont en rapport avec les carences immunitaires retrouvées au cours de la maladie.

A) ; Le thymus est soit absent, soit hypoplasique. (6, 9, 27, 63, 103) Quand le thymus existe, on retrouve des anomalies de structure: les corpuscules de Hassal manquent complètement, et on ne retrouve que de rares thymocytes. Ces notions sont importantes car certaines théories pathogéniques font état d'une thymopathie foetale. (83). En effet les lésions constatées correspondent à un arrêt de développement embryonnaire du thymus, que l'on peut situer entre le 2^e et le 3^e mois de la vie intra-utérine.

B) Les ganglions lymphatiques sont souvent aplasiques, mais ce fait n'est pas constant. (63) Dans la corticale les follicules lymphoïdes sont absents. Le centre clair est bien individualisé. Il n'y a que peu de lymphocytes et presque pas de plasmocytes. (103)

C) ; La rate peut être atrophiée. Au niveau de la pulpe blanche qui est très pauvre en lymphocytes, il n'existe que peu de corpuscules de Malpighi. (9, 103)

D) Au niveau de l'appendice, on ne retrouve que quelques formations lymphoïdes alors que cet organe en est habituellement très riche. (103)

E) Les amygdales, elles, sont petites de taille et présentent un tissu lymphoïde hypoplasique. (9)

III) Le troisième groupe d'organes intéressés par un processus pathologique, est le système endocrine. Ses lésions sont inconstantes.

A) Dans l'observation de BOWDEN et col. (17), on retrouve des lésions de l'anté-hypophyse. Celle-ci présente des altérations non spécifiques cytomégaliqes. Dans d'autres observations, l'anté-hypophyse est strictement normale. (14, 27, 103)

B) Par contre les lésions de l'ovaire retrouvées par BOWDEN semblent beaucoup plus fréquentes. Le stroma reste intact, mais les follicules et les ovules manquent complètement. (17, 27)

C) Une hypoplasie surrénale a également été notée. (1)

IV) En dernier lieu, il faut signaler les lésions broncho-pulmonaires fréquentes au cours de l'Ataxie-Télangiectasie. Les bronches peuvent être le siège de bronchectasies (9, 14), mais ceci n'est pas constant. Les lésions pulmonaires retrouvées à l'autopsie n'ont rien de spécifique. Elles sont souvent en rapport avec la cause de décès, pneumopathie aigue associée ou non à une pneumopathie chronique. (14)

La nécessité de bien connaître ces diverses atteintes anatomiques deviendra plus évidente quand nous envisagerons le cadre nosologique de l'affection. Les théories pathogéniques les plus solides, ainsi que les essais thérapeutiques modernes, sont basés sur elles.

SIGNES CLINIQUES

DESCRIPTION ANALYTIQUE

La symptomatologie clinique comporte l'association d'un syndrome neurologique, de manifestations oculo-cutanées et de signes révélateurs de carence immunitaire.

I) Au premier plan se situe le syndrome neurologique marqué essentiellement par des signes cérébelleux.

A) En effet c'est l'ataxie qui attire en premier l'attention des parents et des médecins. Son absence est exceptionnelle (elle existe dans 95% des cas selon ARTHUIS (9)).

C'est une ataxie cérébelleuse typique. Elle se manifeste parfois lorsque l'enfant commence à s'asseoir (9, 14) par des oscillations du tronc et de la tête antéro-postérieures et latérales. (8) Cependant le plus souvent elle n'apparaît qu'à la marche. (9, 14, 67)

L'âge de celle-ci est généralement normal; mais dans quelques observations rapportées par LAMY et col. dans leur revue de la littérature effectuée en 1964 (sur plus de 50 cas) (61) elle est retardée et survient entre 18 et 30 mois.

La marche doit être étudiée, l'enfant pieds nus. La démarche est ébrieuse et plus instable que ne le voudrait l'âge de l'enfant. Il avance lentement, en élargissant

nettement son polygone de sustentation et en mettant ses membres supérieurs en abduction pour s'en servir comme balanciers. Il n'arrive pas à progresser sur une ligne droite mais seulement en zigzagant. La jambe est projetée en haut et en dehors et retombe lourdement sur le sol.

Au début, lorsque l'ataxie n'est pas très évidente, on peut l'extérioriser en faisant faire à l'enfant un demi-tour ou en le faisant monter des escaliers. C'est cette marche anormale qui entraîne le plus souvent la première consultation.

L'évolution à court terme est parfois trompeuse car les acquisitions motrices de l'enfant tendent à masquer entre la 2^e et la 5^e année, la progression constante de l'ataxie.
(14)

Néanmoins, si un examen clinique soigneux est pratiqué en utilisant certaines techniques particulières aux enfants, on arrive à mettre en évidence les autres manifestations du syndrome cérébelleux. (10)

Tout d'abord il faut soigneusement examiner l'enfant qui joue. Il faut l'observer quand il se relève pour aller chercher un objet. On arrive ainsi, sans éveiller les soupçons de l'enfant, à avoir une vue globale de sa coordination qu'on essayera par la suite de mieux étudier en détail.

En position debout, on remarque qu'il titube et ceci dès le premier âge (61). Tout son corps oscille d'avant en

arrière et latéralement. Mais la chute est rare. Il est aussi intéressant d'étudier les mouvements du jambier antérieur. Celui-ci est fréquemment le siège de contractions alternatives et discontinues réalisant la "danse du tendon du jambier antérieur", signe qui peut être extériorisé par une poussée préalable.

L'étude des mouvements actifs peut permettre de retrouver la sénéologie cérébelleuse au complet, surtout si l'enfant est examiné à un stade avancé de l'affection. Le phénomène de "rebound" de HOLMES et STEWART doit être recherché. Il consiste en un défaut de freinage quand on cesse d'exercer brusquement une traction sur l'avant-bras de l'enfant volontairement fléchi. Sa main risque alors de venir heurter son visage.

Les mouvements de l'enfant conservent leur orientation intentionnelle, mais ils ont une amplitude exagérée (hypermétrie) et ils sont discontinus (tremblement intentionnel). Si on joue avec l'enfant, on arrive à étudier ces paramètres au moyen d'épreuves telles que "ton nez-mon doigt", ou en demandant à l'enfant de rattrapper un objet. Le tremblement est exagéré par l'effort et les émotions.

L'adiadococinesie (trouble dans la succession des mouvements volontaires alternatifs rapides) peut elle aussi être étudiée par l'épreuve "ton nez-mon doigt." L'épreuve des "marionnettes" ne doit pas être utilisée car elle n'est

normalement exécutée qu'à partir de l'âge de 10 ans.

L'asynergie cérébelleuse ne devient évidente qu'après une longue évolution. On peut l'observer au cours de la marche. Le tronc ne suit pas les membres inférieurs et reste en arrière. De même, les membres inférieurs ne se fléchissent pas lorsque le tronc se porte en arrière.

Les autres éléments du syndrome cérébelleux ne sont pas constamment retrouvés. La dysarthrie est fréquente, et souvent d'apparition précoce (un quart des enfants étudiés par LAMY et col. (61) avaient une parole altérée, ralentie et scandée dès avant l'âge de 4 ans).

L'hypotonie cérébelleuse est souvent nette, et les épreuves de passivité permettent de bien la mettre en évidence si on prend le soin de surprendre l'enfant en secouant l'extrémité d'un membre par exemple.

Les réflexes ostéo-tendineux sont le plus souvent normaux, mais peuvent être affaiblis. (9, 14) On ne signale pas le caractère pendulaire des réflexes rotuliens, caractéristique des syndromes cérébelleux.

Il est important de constater l'absence de certains signes: C'est ainsi que la force musculaire est retrouvée normale; il n'existe pas de signe de Romberg et l'occlusion des yeux n'aggrave pas les perturbations de la démarche; les sensibilités superficielles et profondes ne sont pas altérées; enfin on ne retrouve pas de signe de Babinski.

Ce syndrome cérébelleux s'accroît avec l'âge et devient ainsi plus facile à mettre en évidence. (61)

B) En plus, on retrouve fréquemment des signes extra-pyramidaux (dans 80% des cas selon ARTHUIS). Ils peuvent se greffer sur l'ataxie cérébelleuse très tôt dans la vie. On note surtout des mouvements choréo-athétosiques qui peuvent même résumer toute la symptomatologie comme dans les observations de SYLLABA et HENNER (99), Julien MARIE et col. (5) et THIEFFRY et col. (67)

L'enfant présente souvent un faciès figé, qui, associé à l'hypersalivation souvent importante, donne à ces enfants un aspect assez particulier. Le sourire est, lui aussi, très évocateur car il se propage très lentement.

Malgré l'hypotonie cérébelleuse, on peut retrouver chez ces enfants une hypertonie plastique, surtout nette au niveau du cou et des extrémités.

Des secousses musculaires peuvent aussi être notées. Dans ce cas, elles surviennent sans rythme particulier, entraînant le déplacement d'un membre entier ou d'un segment de membre.

C) On peut rapprocher de ces divers troubles neurologiques des anomalies de la motilité oculaire très particulier^{es} et que n'explique que partiellement le syndrome cérébelleux. Ces anomalies sont très fréquentes (80% des cas (9)).

Ce qui frappe en premier lieu, c'est la fixité du regard. Ensuite l'étude soigneuse des mouvements des globes oculaires va permettre de retrouver un certain nombre de signes énumérés par ARTHUIS comme suit (9):

- Les mouvements volontaires sur commande des globes oculaires sont très lents et se font par saccades.

- Ces mêmes mouvements sont plus faciles à obtenir si on demande à l'enfant de suivre un objet et la lenteur des mouvements devient très évidente si on accélère le mouvement de l'objet qu'on déplace.

- La convergence peut être incomplète mais elle reste possible.

- Un signe très caractéristique de l'affection est retrouvé lorsque l'enfant tourne la tête pour voir un objet situé latéralement. Normalement les yeux se déplacent avant la tête. Chez ces enfants c'est l'inverse. Et parfois même, ils peuvent se déplacer dans le sens opposé, réalisant le phénomène de "contraversion oculaire". (103)

- L'inversion des réponses oculaires à l'épreuve calorique est également très fréquente: L'irrigation d'une oreille provoque une déviation et un blocage des yeux du côté irrigué, en dépit des efforts de l'enfant pour regarder du côté opposé; ce blocage s'accompagne d'un nystagmus horizontal violent, battant vers le côté non irrigué, et dure environ 1 minute.

- Le reflexe opto-cinetique peut être aboli aussi bien dans les mouvements de latéralité que de verticalité du regard.

- Si l'on mobilise passivement la tête, les globes oculaires suivent sans lenteur ni saccades mais avec contraversion exagérée.

II) Le deuxième élément de la triade clinique consiste en des télangiectasies oculaires et cutanées, suffisamment constantes pour avoir donné leur nom à l'affection. Mais elles peuvent être constatées à des âges variables.

A) Les télangiectasies oculaires apparaissent en premier lieu. Cependant leur date d'apparition est souvent mal précisée par les parents, d'autant que pour bien les mettre en évidence, il faut soulever les paupières. Elles sont parfois retrouvées pour la première fois par le médecin qui les a recherchées systématiquement après avoir été orienté par la découverte de l'ataxie cérébelleuse. En général elles apparaissent entre 4 et 6 ans (9, 61), mais peuvent être signalées dès la deuxième année. Dans l'observation de WILLIAMS citée par L. AMY et col. elles existaient dès la naissance.

Elles sont dues, comme l'ont montré SMITH et COGAN (94) à des dilatations de veinules, tandis que les artérioles et les capillaires restent d'aspect normal. Elles sont rouge brillant, disposées horizontalement en

un réseau conjonctival serré. Les vaisseaux partent des commissures interne et externe de l'œil et se dirigent vers la cornée sans jamais l'envahir. Elles forment ainsi des triangles à base cornéenne et sommet commissural, symétriques, de siège conjonctival bulbaire, mais peuvent se prolonger sur la conjonctive palpébrale. (61)

B) Les télangiectasies cutanées apparaissent plus tardivement, le plus souvent après 6 ans, mais, même à un âge avancé, elles ne sont pas constantes. Elles s'observent dans 40% des cas uniquement. (9) Elles sont symétriques et se voient à la vitro-pression.

Elles siègent sur les paupières ^{supérieures} et inférieures, la racine du nez, les régions sous palpébrales et les pavillons des oreilles. Elles ont été aussi observées au niveau de la voûte palatine, du voile, du cou, des faces antérieures des avant-bras, des creux poplités et du dos des mains et des pieds.

III) Le troisième groupe de signes cliniques est plus ou moins en rapport direct avec les déficits immunitaires que nous étudierons plus loin.

Les infections répétées des voies respiratoires supérieures et inférieures sont très fréquentes (autour de 80% selon ARTHUIS (9)). Elles ont été signalées dans les 8 cas rapportés par BODER et SEDGWICK, et dans 35 cas

sur les 51 analysés par LAMY. Donc malgré leur fréquence, elles ne sont pas absolument constantes. Elles surviennent en général précocement mais peuvent survenir à un âge plus tardif. Elles se manifestent sous la forme d'otites, de sinusites, de rhino-pharyngites, de bronchites ou de pneumonies à répétition. L'enfant souvent, aux dires des parents, est un perpétuel enrhumé. Des dilatations des bronches sont fréquemment retrouvées.

Le deuxième élément important, c'est l'absence d'adénopathies cervicales malgré ces infections récidivantes; ceci est en rapport avec la carence immunitaire. Pour la même raison, les amygdales s'nt souvent de très petite taille.

IV) D'autres signes divers mais inconstants sont notés dans certaines observations. Les plus intéressants sont les perturbations endocriniennes. (4). C'est ainsi qu'on peut retrouver une immaturité sexuelle, un diabète sucré. (85)

Un retard de croissance, parfois même un nanisme, existe dans plus de 50% des cas (9), mais son origine endocrinienne reste à démontrer. (36)

L'intelligence est normale dans la moitié des cas mais dans l'autre moitié il existe une débilité mentale, difficile à évaluer étant donné les troubles moteurs que présentent ces malades.

Des anomalies de la peau et des phanères ont été citées

par divers auteurs.(9, 14,61) On peut trouver des tâches café au lait, une kératose folliculaire, et même des cheveux gris ou blancs chez des enfants atteints de cette affection.

Certaines malformations congénitales ont été aussi rapportées. (9) Parmi celles-ci on note: pieds bots, spina-bifida, hémivertèbres, anomalies de l'atlas et de l'axis, syndactylies et absence du sterno-cleido-mastoidien.

DESCRIPTION SYNTHETIQUE

On peut, en suivant LAMY (61) regrouper les signes retrouvés, d'après l'âge auquel est vu l'enfant.

I) Pendant la première année, on note le plus souvent un développement psycho-moteur normal, mais on peut voir survenir une ataxie cérébelleuse tronculaire visible en position assise.

II) Dès l'âge de la marche et jusqu'à 5 à 6 ans, l'ataxie progresse insidieusement. Pendant cette période on assiste généralement à l'apparition des télangiectasies oculaires, et plus tard des télangiectasies cutanées. Certaines manifestations extra-pyramidales peuvent être notées pendant cette période telles une hypersalivation et des mouvements choréoeathetosiques.

III) A partir de l'âge de 6 ans, le syndrome cérébelleux devient plus complet et l'ataxie peut progresser à tel point que la marche devient impossible. L'ataxie qui a été tronculaire atteint tout le corps. Tous les signes sont alors au maximum.

SIGNES CLINIQUES RETROUVES DANS
L'ATAXIE-TELANGIECTASIE

SIGNES NEUROLOGIQUES

Ataxie Cérébelleuse: 95% des cas

Troubles de la marche: Ataxie tronculaire 1an $\frac{1}{2}$
Puis tout le corps 6 ans

Troubles de la station debout: Précoce

Hypotonie Cérébelleuse: Précoce

Dysarthrie: Assez Précoc_e

Troubles des Mouvements Actifs: Plus tardif

Signes Extra-Pyramidaux: 80% des cas

Mouvements choréo-athétosiques

Facies Figé

Hypersalivation: Précoce

Hypertonie Plastique

Secousses musculaires

Troubles de la Motilité Oculaire: 80% des cas

Regard fixé

Dissociation des mouvements de la tête et des yeux

Phénomène de Contraversion

TELANGIECTASIES

Oculaires: constantes
apparaissent après l'ataxie

Cutanées: 40% des cas
apparaissent après les T. oculaires

SIGNES LIES AUX DEFICITS IMMUNITAIRES

Infections Répétées des Voies Respiratoires: 80% des cas

Absence de ganglions cervicaux

Amygdales hypoplasiques

Fréquence des affections malignes

AUTRES SIGNES

Signes Endocriniens: Diabète, Infantilisme Sexuel

Retard de Croissance: 50% des cas

Débilité Mentale: 50% des cas

EXAMENS PARA-CLINIQUES

I) Le syndrome de Carence Immunitaire retrouve dans l'Ataxie-Télangiectasie est actuellement en pleine exploration. C'est dans ce domaine qu'on espère trouver la clef de la pathogénie et du traitement, jusqu'à maintenant inconnus de cette affection.

A) Pour bien comprendre les déficits immunitaires complexes de cette maladie, il nous semble intéressant de reprendre le schéma actuellement envisagé pour expliquer la réponse immunitaire normale. (46)

1) La Réponse Immunitaire Normale:

a) On décrit d'abord une réponse primaire qui est la réaction immédiate de l'organisme à une substance antigénique quelconque. Interviennent dans cette phase les éléments de l'inflammation et de la phagocytose, c'est-à-dire les polynucléaires neutrophiles et les macrophages qui sont répartis dans le système réticulo-endothélial, au voisinage des lymphocytes.

Ces cellules vont phagocyter des corps étrangers, soit isolément, soit avec l'aide du complément et des opsonines.

La réponse immunitaire peut s'arrêter là, si la substance antigénique est complètement détruite. Sinon, des

restes antigéniques vont susciter la réponse secondaire.

b) C'est au cours de la réponse secondaire, comme on le verra plus loin, qu'on trouve des anomalies dans l'Ataxie-Télangiectasie. comme dans la plupart des autres carences immunitaires. Cette phase est basée sur l'intervention de deux lignées cellulaires (qui ont été individualisées après des expériences sur le poulet). Ces lignées sont:

- Les lymphocytes thymo-dépendants, responsables des phénomènes d'immunité cellulaire. Ils proviennent de cellules souches médullaires qui par la suite migrent dans le thymus où elles subissent une différentiation. Elles migrent ensuite dans différentes régions du corps pour se localiser définitivement dans les zones périphériques des ganglions lymphatiques, et dans la pulpe blanche et la périphérie des follicules lymphoïdes de la rate. Les cellules lymphoïdes périphériques peuvent aussi être influencées directement par le thymus qui secrèterait une substance hormonale: la thymosine.

- Les lymphocytes burso-dépendants responsables des phénomènes d'immunité humorale. Ils proviennent aussi de cellules souches médullaires mais ils migrent par la suite, chez le poulet, dans la bourse de Fabricius. Chez l'Homme on pense que l'équivalent de la bourse pourrait se situer au niveau du tissu lymphoïde

satellite du tube digestif. Ensuite, ces cellules migrent pour se localiser définitivement au niveau de la zone médullaire des ganglions lymphatiques, dans la pulpe rouge et le centre des follicules lymphoïdes de la rate. Elles vont entraîner la formation de plasmocytes qui produiront les immunoglobulines, c'est-à-dire les anticorps, support de l'immunité humorale.

A partir de ces deux lignées va se développer la réponse immunitaire. L'immunité cellulaire est donc basée sur les T-Lymphocytes (Thymo-dépendants) qui circulent et recirculent dans tout l'organisme sous forme de petits lymphocytes. Ils passent, par ce phénomène de recirculation, aussi bien dans le sang que dans la lymphe.

Ces cellules subissent une sensibilisation périphérique due aux antigènes fixés dans les tissus sur des cellules.

Le lymphocyte sensibilisé migre alors vers un ganglion lymphatique satellite voisin. Là, il subit une maturation dans la zone T-dépendante et donne naissance à deux types de cellules:

- Les unes, les cellules sensibles à l'antigène, peuvent réagir directement avec ce dernier.

- Les autres, les cellules mémoires à vie longue, (elles peuvent durer plusieurs années) vont entraîner une réponse anamnétique lors d'un contact

ultérieur avec l'antigène.

Une fois sensibilisé, le T-Lymphocyte va rencontrer l'antigène à la périphérie et là, il va libérer des médiateurs solubles ou lymphokinines. Les principaux sont :

- MF: Le Facteur Mitogène qui active la multiplication des lymphocytes
- PIF: Permeability Increasing Factor qui augmente la perméabilité vasculaire et permet aux cellules d'arriver au lieu même du conflit lymphocyte-antigène
- LT: La Lymphocytotoxine qui agit directement sur l'antigène
- MIF: Migration Inhibiting Factor qui favorise la phagocytose en immobilisant les macrophages et polynucléaires sur les lieux du conflit
- TF: Transfer Factor qui transfère la qualité de cellule sensibilisée contre un antigène à des lymphocytes qui n'ont jamais été en contact avec cet antigène. On retrouvera ce facteur plus loin lorsque nous étudierons les tentatives du traitement de l'Ataxie-Télangiectasie.

Grâce à ces différents facteurs, va se faire un recrutement important de lymphocytes non immuns qui vont le devenir. La réaction d'immunité cellulaire s'achève par la destruction de l'antigène, soit directement par l'action des lymphocytes sensibilisés, soit par l'intermédiaire des lymphocytotoxines.

L'immunité humorale, comme nous l'avons vu, est basée sur les B-Lymphocytes (ou lymphocytes burso-dépendants). Ici, le processus est déclenché par un antigène soluble circulant (et non fixé comme dans le cas de l'immunité cellulaire). Cet antigène passe dans la zone médullaire des ganglions ou la pulpe rouge de la rate, où il est phagocyté. De là il est directement ou indirectement mis en contact avec un B-Lymphocyte qui se différenciera en plasmocyte. S'il s'agit du premier contact, les plasmocytes vont sécréter des Ig M, puis plus tard des Ig G. Si c'est le deuxième contact avec le même antigène, des Ig G seront secrétées d'emblée. D'autres anticorps circulants peuvent être sécrétés, tels les Ig A et les Ig E, mais chaque plasmocyte ne sécrète qu'un seul type d'anticorps, rarement deux.

Les Ig A sont aussi retrouvées dans les sécrétions des voies respiratoires, du tube digestif et des voies urinaires. Dans ce cas l'Ig A est un dimère de l'Ig A sérique, et elle résiste aux enzymes protéolytiques. Sa sécrétion est toujours le fait des plasmocytes qui sont présents dans la muqueuse. Ces Ig A entraînent une immunité locale respiratoire et digestive et ont une action surtout antivirale. (95 bis)

Les Ig A aussi bien sériques que sécrétoires peuvent manquer dans un faible nombre de cas chez le sujet normal. (95 bis)

Il est à noter en plus que les deux systèmes de défense cellulaire et humorale peuvent avoir une interaction. Un aspect particulier de cette notion est l'apparition des auto-anticorps, quand il y a déficience de l'immunité cellulaire qui autrement inhibe leur production.

B) Après avoir fait ce rappel, il nous sera maintenant plus facile de comprendre les carences immunitaires complexes de l'Ataxie Télangiectasie. Ses déficits se retrouvent à la fois au niveau de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. L'Ataxie-Télangiectasie est donc une entité apart dans la Classification des Carences Immunitaires Primaires (Tableau de l'OMS, 1971, (31)).

1) Les Déficits Humoraux ont été remarqués depuis longtemps puisque déjà en 1961 la diminution ou l'absence même de l'Ig A, était signalée dans une série importante de malades. (102) Depuis, les explorations ont été multipliées et contrôlées par de nombreux auteurs. (3, 5, 9, 21, 27, 35, 44, 63, 67, 72, 95, 98) Il ressort de ces études que différentes anomalies de l'immunité humorale peuvent être retrouvées chez ces sujets sans qu'on puisse dire que telle ou telle carence soit constante. Pour explorer l'immunité humorale on dispose de plusieurs méthodes:

a) L'immuno-électrophorèse fournit des renseignements divers mais toujours qualitatifs (les renseigne-

ments quantitatifs sont trop difficiles à apprécier par cette méthode). Pour que l'immuno-électrophorèse puisse prendre toute sa valeur, il faut l'associer à des dosages spécifiques de chaque classe d'Ig. De cette façon on a pu conclure que dans l'Ataxie-Télangiectasie il y a souvent un déficit dissocié des Immunoglobulines:

- Les Ig A sériques sont très souvent abaissées voire même absentes (1/3 des sujets de SOUTH 1968 (95)). Néanmoins, les taux peuvent être normaux. C'est le déficit le plus fréquemment retrouvé. Il peut être associé à des taux normaux des autres Ig ou à des taux soit inférieurs soit supérieurs. De plus des taux anormaux d'Ig A sont parfois retrouvés chez certains membres de la famille qui ne présentent pas les signes de la maladie.

- Les Ig A salivaires sont, elles aussi, très fréquemment abaissées mais pas forcément en rapport avec les Ig A sériques; Ceci explique sans doute certains cas d'Ataxie-Télangiectasie qui comportent des infections des voies respiratoires à répétition sans baisse des Ig A sériques.

- On ne retrouve pas de dosage d'Ig A à partir de biopsie rectale dans la littérature mais JEAN (54) les a dosées dans le liquide duodénal aussi bien que dans les urines chez 5 malades atteints de l'affection. Les Ig A n'existaient qu'à l'état de traces dans les 2

localisations. Chez les mêmes malades, les Ig A salivaires étaient aussi à l'état de traces; les Ig A sériques étaient absentes dans 3 cas, diminuées dans les 2 autres cas. Selon STANBURY et col. (95 bis) une diminution des Ig A sériques et sécrétoires existerait chez 80% des malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie.

- Une diminution importante des Ig E a été rapportée en association ou non avec une baisse des Ig A sériques. (3, 5, 6, 60)

- Un cas d'hypergammaglobulinémie, de type Ig M monoclonale, a été rapporté par CAWLEY. (21)

- Un cas d'absence d'Ig G a été aussi signalé. (43)

On voit donc qu'il n'existe pas de déficit spécifique en Immunoglobuline dans l'Ataxie-Télangiectasie.

b) L'immunité humorale peut aussi être explorée par la fabrication d'anticorps circulants après stimulation antigénique vaccinale. On dose le taux d'anticorps circulants avant et après vaccination ou revaccination. Après une revue de la littérature effectuée en 1966, LEVEQUE et col. (63) n'ont pas pu tirer de conclusions définitives à partir de cette méthode mais dans certains cas les réponses ont été faibles ou même nulles (comme dans les 3 cas de J. MARIE et col. (67)). Certains

auteurs ont insisté sur le faible taux d'anticorps microbiens malgré les infections répétées (ASLO par exemple).(63)

c) Un déficit de l'immunité humorale peut aussi être indiqué par une neutropénie ou une lymphopénie à l'hémogramme mais celle-ci n'a rien de spécifique, d'autant plus que la lymphopénie se voit aussi dans les déficits de l'immunité cellulaire. La lymphopénie est très fréquente au cours de l'Ataxie-Télangiectasie mais elle est souvent intermittente. De plus c'est une lymphopénie, modérée le plus souvent. (9, 63)

d) La moelle osseuse peut être dépourvue de plasmocytes. (9)

2) Le déficit de l'immunité cellulaire (ou réponse due aux cellules T-Dépendantes) a été démontré de plusieurs façons.

a) Les réactions d'hypersensibilité retardée explorant l'immunité cellulaire pré-existante, ont été analysées par LEVEQUE dans 25 cas de la littérature. Des antigènes divers ont été utilisés notamment la tuberculine, la candidine, l'histoplasmine, le trichophyton, l'antigène ourlien, et la streptokinase-streptodornase. Ces réactions sont restées négatives ou faiblement positives dans l'ensemble. Dans l'observation de GERBEAUX (35) l'IDR à la tuberculine était négative malgré une tuberculose initiale avec présence de B.K.

b) On a aussi essayé d'induire une sensibilisation de façon active en utilisant le dinitrochlorobenzène et le dinitrofluorobenzène. Les 4 cas de PETERSEN (79) ont pu être sensibilisés au dinitrofluorobenzène alors que les autres réactions d'hypersensibilité retardée étaient négatives.

c) Les tentatives de transfert passif de l'hypersensibilité retardée faite par plusieurs auteurs ont toutes été négatives. (79, 26, 83)

d) Un rejet tardif de l'homogreffe cutanée est fréquemment signalé, ceci est dû à un déficit de l'immunité cellulaire. Cette survie prolongée de la greffe a même atteint 6 mois chez un malade. (83) D'autre part, le rejet ne s'accompagnait pas de la réaction inflammatoire habituelle.

e) Le TTL (ou Test de Transformation Lymphoblastique) reflète aussi l'activité des T-Lymphocytes. Dans l'Ataxie-Télangiectasie de nombreux auteurs ont trouvé la transformation blastique diminuée (47, 54, 63, 76) mais ceci n'est pas constant comme l'ont signalé SCHULER et col. (91) Par contre dans l'étude de JEAN en 1971 (54) la transformation blastique des lymphocytes témoins, était déprimée par le sérum de 5 malades porteurs d'Ataxie-Télangiectasie. Ce fait suggérerait la présence d'un facteur d'inhibition plasmatique.

f) Le thymus, lui-même, quand il est exploré (pneumomédiastin ou chirurgie) est anormal: soit trop petit, soit absent. (9)

g) Les amygdales et les ganglions biopsiés peuvent montrer des anomalies non constantes. Dans les ganglions on peut trouver une diminution des couronnes de lymphocytes autour de centres médullaires apparemment normaux, ou bien une hyperplasie des cellules réticulaires. Les amygdales peuvent montrer une hypoplasie lymphoïde. (9)

3) Un déficit combiné des deux lignées cellulaires est aussi démontré par l'existence de phénomènes auto-immuns au cours de l'Ataxie-Télangiectasie. Ils ont été bien étudiés par AMMANN et HONG (6) dans une étude sur 18 malades atteints d'Ataxie-Télangiectasie. Ces auteurs ont retrouvé l'un ou plusieurs des anticorps suivants chez 45% des malades: anti-thyréoglobuline, anti-muscle lisse, anti-cellule pariétale, anti-muscle strié, anti-membrane basale des tubules rénaux, anti-mitochondrie, anti-canicule biliaire et anti-Ig G. Ces phénomènes auto-immuns sont intéressants du point de vue pathogénique, mais leur existence n'est pas probante puisqu'ils peuvent s'observer dans le même pourcentage chez les malades atteints d'infections chroniques. Etant donné que les sujets porteurs d'Ataxie-Télangiectasie présentent eux aussi des infections répétées, on ne peut être sûr à l'heure actuelle, que ces phénomènes soient à l'origine de la maladie, ou qu'ils ne lui soient pas secondaires.

II) De nombreuses autres explorations ont été effectuées dans l'Ataxie-Télangiectasie mais c'est surtout les investigations endocrinologiques qui ont apporté les renseignements les plus intéressants. Les auteurs ont été orientés en premier lieu par les études de BOWDEN et col. (17) sur les lésions de l'anté-hypophyse retrouvées au cours de cette affection. Nous avons déjà mentionné ces lésions dans le chapitre consacré à l'anatomo-pathologie. Dans d'autres cas, une hypoplasie surrenalienne, ou une absence d'ovaires ont été notés. (1)

A) En ce qui concerne la croissance on a essayé d'expliquer le retard statural souvent observé par un déficit en STH. Mais les études de GERSHANIK et JAMES (36) sur 2 malades présentant une Ataxie-Télangiectasie avec gros retard statural, ont montré que la réponse de la STH à la stimulation par l'insuline était normale. L'âge osseux est en rapport avec l'âge statural.

B) SCHALCH et col. (85) ont rapporté en 1970 8 cas d'Ataxie-Télangiectasie dont 5 présentaient une diabète sucré caractérisé par une hyperglycémie marquée. Les malades ne n'avaient ni glycosurie ni cétonurie mais l'insulinémie était très augmentée après administration de glucose et de tolbutamide. De plus dans les 5 cas, on retrouvait des altérations du bilan hépatique. Cependant dans le cas rapporté par GERSHANIK et JAMES (36) le sujet présentait un test à la tolérance glucidique perturbée

sans aucun signe d'altération hépatique.

C) En ce qui concerne les surrénales et la thyroïde les mêmes auteurs (36) ont retrouvé des réponses normales après stimulation appropriée.

III) De nombreux autres examens para-cliniques ont été pratiqués chez les malades porteurs d'Ataxie-Télangiectasie sans apporter de renseignements particuliers.

A) C'est ainsi que l'étude des chromosomes a été faite par divers auteurs au cours de l'Ataxie-Télangiectasie (cité par SCHULER et col. (91)) mais elles n'ont pas été concluantes. Certains ont trouvé des cassures chromosomiques en plus grand nombre que chez les témoins. D'autres non. Ce phénomène serait en rapport, s'il existe, avec la fréquence des leucémies et des lympho-reticulo sarcomes au cours de cette affection.

B) On a aussi retrouvé une alcaptonurie congénitale associée à l'Ataxie-Télangiectasie dans le cas de PELC et VIS, (78) ainsi qu'une hyperaminoacidurie portant sur la proline et l'hydroxyproline. (9)

Les métabolismes du fer et du cuivre lorsqu'ils ont été étudiés se sont avérés normaux.

Les bilans rénaux restent normaux, mais on a signalé exceptionnellement l'existence d'une albuminurie permanente. (9)

C) Les diverses radiographies osseuses sont le plus souvent normales, mis à part les rares malformations congénitales déjà citées.

D) L'acuité visuelle et le F.O. sont normaux dans l'Ataxie-Télangiectasie. Un seul cas dans la littérature présentait des télangiectasies rétiniennes. Ce malade âgé de 28 ans manifestait d'ailleurs un tableau clinique atypique. (30)

E) L'électroencéphalogramme et le liquide cephalorachidien sont normaux. L'encéphalographie gazeuse peut montrer une augmentation de volume de quatrième ventricule témoignant d'une atrophie cérébelleuse. (9)

F) Enfin l'électrocardiogramme est normal. (9)

EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES DANS

L'ATAXIE-TELANGIECTASIE

Exploration des Carences Immunitaires

Immunité Humorale

Diminution ou absence de l'Ig A sérique 80% des
Diminution ou absence de l'Ig A salivaire cas

Diminution de l'Ig E rare
Absence de l'Ig G exceptionnelle
Hypergammaglobulinémie de type Ig M
monoclonale exceptionnelle

Lymphopénie

Immunité Cellulaire

Hypersensibilité Retardée: Absence de Réaction
Tolérance prolongée de l'homogreffe
TTL: Diminué
Lymphopénie

Absence ou hypoplasie du thymus
Biopsie amygdalienne et ganglionnaire:
Hypoplasie inconstante

Conjugaison des 2 Immunités

Présence d'auto-anticorps

Autres Explorations

Signes Biologiques de Diabète Sucré
Cassures Chromosomiques en nombre augmenté

Acuité Visuelle et F.O.: Normaux

EEG: Normal
Encephalographie Gauche: Atrophie Cérébelleuse

DIAGNOSTIC

I) Le Diagnostic Positif de cette affection est un diagnostic CLINIQUE, et c'est aussi un diagnostic facile si la maladie est assez évoluée pour que les télangiectasies oculaires soient visibles. En effet, l'association d'une ataxie cérébelleuse avec des télangiectasies de la conjonctive bulbaire est assez évocatrice pour que le diagnostic d'Ataxie-Télangiectasie soit posé. Il suffit donc, d'y penser et d'examiner soigneusement les yeux de tout enfant qui présente une démarche ataxique.

En outre, il faut remarquer qu'un diagnostic biologique d'Ataxie-Télangiectasie n'est pas encore possible, puisqu'il n'existe aucun critère biologique constant à l'heure actuelle.

II) Le problème d'un Diagnostic Différentiel se pose donc essentiellement.

A) Chez le jeune enfant atteint de troubles de la marche et qui ne présente pas encore de télangiectasies oculaires. Deux groupes de diagnostic sont à évoquer:

1) Tout d'abord, on peut penser à une infirmité motrice cérébrale dans sa forme ataxique qui ne représente que 4% de toutes les infirmités motrices cérébrales.(14)

2) Deuxièmement on peut discuter une héréd-

dégénérescence cérébelleuse.

En faveur d'une Ataxie-Télangiectasie on retiendra

- La notion familiale lorsqu'on retrouve un sujet atteint dans la fratrie
- des infections respiratoires ou oto-rhino-laryngologiques à répétition.

Mais surtout on se gardera toujours de poser un diagnostic hâtif chez le jeune enfant. On surveillera la progression des symptômes. L'évolutivité de la maladie avec son adjonction de signes extra - pyramidaux puis de télangiectasies d'abord oculaires et ensuite cutanées confirmeront le diagnostic par la suite. Ce dernier ne peut être que soupçonné avant leur apparition.

B) Chez l'enfant plus âgé qui présente déjà un tableau complet caractéristique, certaines affections peuvent prêter à confusion si la semiologie n'est pas correctement analysée. Ce sont:

1) L'ataxie de Friedreich (14)

- qui débute entre 6 et 15 ans
- qui comporte
des signes médullaires associés à des pieds creux et une cyphoscoliose
- mais jamais de télangiectasies.

2) La Maladie de Rendu-Osler-Weber (14, 105)

où il existe des télangiectasies oculo-cutanées

mais elles siègent alors sur les doigts et sur les pieds aussi bien que sur la visage et les muqueuses. Surtout elles sont hémorragiques. Dans cette affection il peut exister aussi des infections respiratoires dues aux angiomes pulmonaires mais il n'y a pas de dégénérescence cérébelleuse progressive comme dans l'Ataxie-Télangiectasie. Il s'agit plutôt d'accidents neurologiques aigus dû aux hémorragies.

Par ailleurs sa transmission est dominant autosomique.

- 3) Les phacomatoses elles aussi associent des signes cutanés à des signes neurologiques. C'est surtout la Maladie de Von-Hippel-Lindau que peut poser un problème diagnostique avec l'Ataxie-Télangiectasie. (109)

En effet dans cette affection existent des signes cérébelleux,

mais à l'examen de Fond d'oeil on retrouve des angiomes rétinien; Par contre les télangiectasies conjonctivales sont absentes. De plus la lésion cérébelleuse consiste en une malformation angiomateuse ou en un hémangioblastome plutôt qu'en une atrophie cérébelleuse comme dans l'ataxie télangiectasie.

En conclusion autant chez le petit enfant atteint d'Ataxie-Télangiectasie, le diagnostic peut être hésitant, autant chez le grand enfant, le diagnostic est relativement facile, à condition d'avoir dans l'esprit la triade clinique caractéristique:

- ataxie cérébelleuse
- télangiectasies oculaires, puis cutanées
- infections respiratoires à répétition.

EVOLUTION

L'évolution de l'Ataxie-Télangiectasie est grave à un triple point de vue.

I) En premier lieu nous envisagerons les signes neurologiques. Comme nous l'avons déjà vu, l'ataxie cérébelleuse est progressive: au début elle est tronculaire; par la suite elle englobe tout le corps. En fin d'évolution l'enfant, devenu un grand infirme moteur, est confiné au lit. (8, 9, 14, 61, 103) Il y a donc une aggravation neurologique constante.

Si, au début, l'enfant arrive à poursuivre une scolarité normale, cela ne dure pas longtemps. En effet, même si l'intellect n'est pas atteint, la progression de l'handicap moteur fait que l'écriture aussi bien que la marche deviennent rapidement impossibles. Et il faut se souvenir que la moitié de ces enfants présentent des débilités mentales, ce qui rend en soi le problème de la scolarisation encore plus aléatoire.

II) Deuxièmement, les infections récidivantes des voies respiratoires, des sinus et des oreilles font que ces malades sont toujours débilités par ces infections chroniques. Par ailleurs ils sont exposés aux risques d'une infection broncho-pulmonaire aiguë, qui est souvent la cause du

décès chez ces enfants. (8, 9, 14, 61, 67, 103)

III) Enfin ils vivent sous la menace constante de la survenue d'une affection maligne lymphoréticulaire et cette éventualité est relativement fréquente. ARTHUIS (9) en 1968 en dénombrait 12 cas dans la littérature, et plusieurs autres cas ont été publiés depuis cette date. (27, 39, 73, 91)

Les cas rapportés concernent des leucémies aiguës lymphoblastiques (49), des maladies d'Hodgkin (9, 73) et des réticulo- ou lymphosarcomes. (9, 27)

Et pour assombrir encore plus le pronostic, la radiothérapie utilisée dans le traitement de certains de ces processus malins, semble avoir les plus mauvais effets (réaction importante à l'irradiation, détérioration de l'état général). (39, 73)

L'âge de survenu est variable mais un cas de réticulo-sarcome a été rapporté chez un enfant de 30 mois. (27)
C'est l'âge le plus bas où a été observée une affection maligne au cours de l'Ataxie-Télangiectasie.

La fréquence élevée des affections malignes survenant au cours de cette maladie semble être en rapport avec le déficit de l'immunité cellulaire. En effet c'est le rôle de ce type d'immunité d'effectuer une immuno-surveillance des clones cellulaires cancéreux. (46)

Nous voyons, donc, que l'évolution de l'Ataxie-Télangiectasie est très sérieuse et grevée de complications redoutables contre lesquelles des thérapeutiques radicales n'existent pas encore.

Nous devons souligner les repercussions psychologiques de cette affection invalidante sur l'enfant qui de surcroît va être la proie d'une réaction de rejet ou de surprotection de la part de sa famille. L'angoisse de celle-ci est exacerbée par l'évolution inexorable de la maladie qui va entraîner la mort avant l'âge de 20 ans dans la grande majorité des cas. (72 bis)

Après avoir fait le tour des différents aspects et des différentes implications de la maladie notés dans la littérature, nous allons présenter maintenant notre observation. Puis nous essayerons de dégager ses particularités.

NOTRE OBSERVATION

I) Présentation du Malade

- L'enfant S. Amirouche, de sexe masculin, né le 20/4/64, écolier, Kabyle, originaire de Bedjaia (Est Algérien) et y résidant, est hospitalisé à la Clinique Médicale des Enfants de l'Hôpital Parnet le 4 Octobre 1972 à l'âge de 8 ans et demi pour syndrome neurologique complexe.

- Les premiers symptômes de la maladie remontent au début du deuxième semestre de la vie lorsque l'enfant a commencé à s'asseoir. A ce moment les parents ont remarqué que leur enfant ne se tenait pas assis normalement. Sa tête oscillait dans tous les sens, et son corps tombait d'avant en derrière, et latéralement. Ce n'est qu'à l'âge de 1 an, qu'Amirouche est arrivé à se tenir assis sans tomber, mais sa tête continuait à osciller.

La marche a débuté vers 1 an $\frac{1}{2}$ mais elle était très instable dès le début. Elle n'est jamais devenue normale, et très tôt elle a pris un caractère ébrieux. Au début, l'enfant cependant ne tombait pas.

Amirouche a parlé, semble-t-il, à l'âge habituel (les parents ne peuvent pas préciser la date exact) mais il a

toujours eu une voix nasonnée et a présenté une hypersalivation a peu près à la même période.

Vers l'âge de 3 ans les parents ont remarqué une rougeur de la conjonctive des deux yeux à l'angle interne, et en même temps une motilité oculaire anormale.

L'enfant a été scolarisé à l'âge de 6 ans, mais il suivait difficilement et a dû redoubler la première classe. Il semblait présenter des "difficultés de mémoire" selon le père, et n'arrivait pas à compter au delà de quatre.

De plus, il avait des difficultés d'écriture car il "treublait" trop.

Depuis son entrée en classe les signes ont semblé s'aggraver: l'enfant tombait souvent, et ne pouvait plus tenir sa tasse à café. Il ne semble pas que ces troubles aient été augmentés par les émotions.

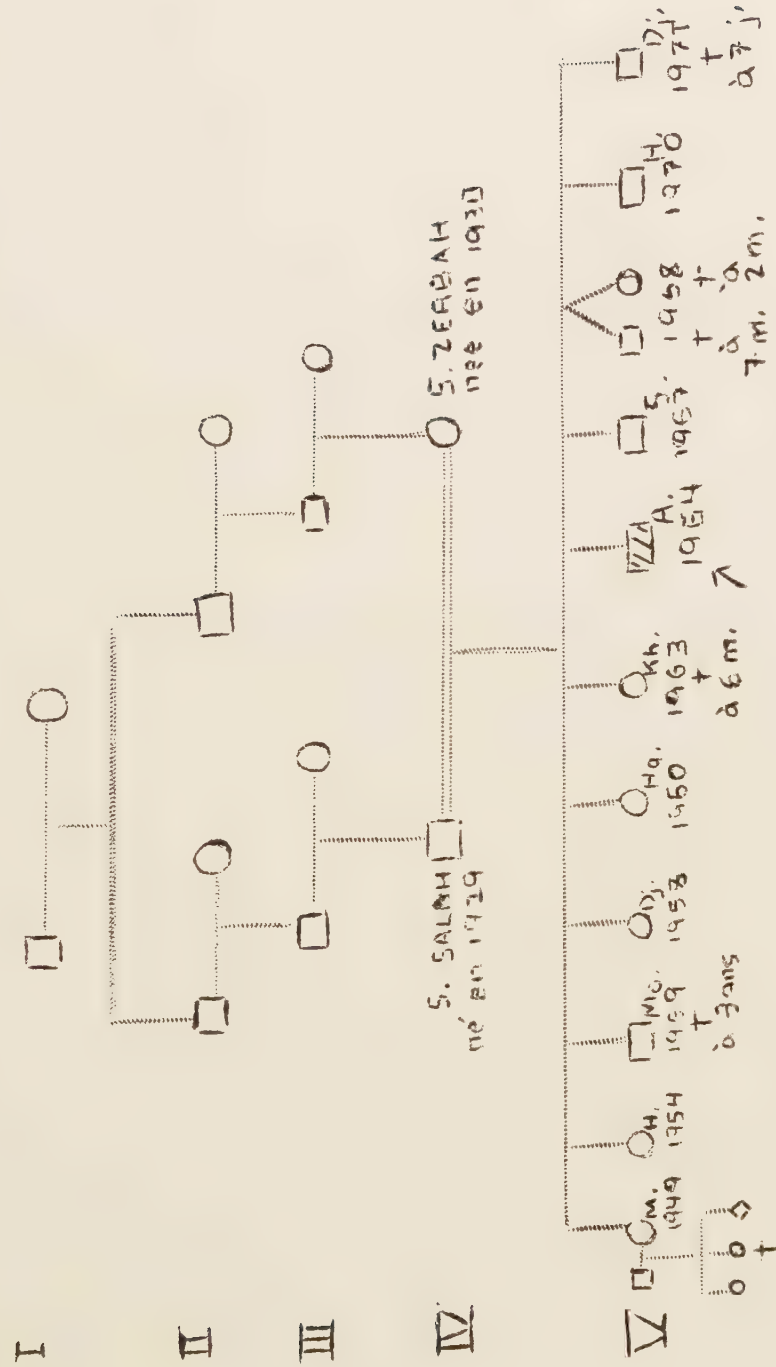
En dehors de ces symptomes neurologiques, les parents signalent une diarrhée fétide, trainante mais intermittente, isolée, sans élimination de vers depuis 2 ans et un encombrement rhino-pharyngée permanent avec quelques épisodes de bronchite hivernale sans gravité.

- Dans les antécédents de cet enfant, on note qu'il est né à domicile au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été long mais le cri immédiat. La période

néo-natale s'est déroulée sans incident. L'enfant a été nourri au sein, avec diversification à partir d'un an. Il a été vacciné par le BCG au cours de la première année; c'est le seul vaccin qui ait été pratiqué. Il a présenté à l'âge de 6 mois une rougeole que les parents jugent être à l'origine des troubles neurologiques. Tout de suite après, il a contracté la coqueluche qui s'est déroulée sans complications évidentes.

- Dans les antécédents familiaux on note une consanguinité des parents. En effet leurs arrière-grands-pères étaient frères. (Voir arbre généalogique) Le père âgé de 43 ans, de taille normale (1,m 75) est chauffeur et a toujours été en bonne santé. La mère âgée de 42 ans, (T= 1,m 60), sans profession, aurait présenté une affection de la vésicule biliaire en 1970 pour laquelle elle a été hospitalisée. La fratrie est composée de 4 filles et 2 garçons tous en bonne santé. La malade est la 5^e de cette fratrie. En réalité il est le 7^e d'une fratrie de 12 car il y a eu 5 décès. Un garçon est décédé à l'âge de 3 ans d'une hyperthermie non étiquetée. Une fille est décédée à l'âge de 6 mois, deux jumeaux (une fille et un garçon) sont décédés, l'un à deux mois, l'autre à 7 mois.. Les parents ne peuvent préciser la nature de leur maladie.

ASCENDANTS ET FRATRIE DE S. AMIROUCHE



Enfin un dernier garçon est décédé dans la période néonatale. Parmi tous ces enfants décédés, aucun n'aurait présenté de signes neurologiques, mais vu leur jeune âge on ne peut formellement exclure l'hypothèse qu'ils ne soient atteints de la maladie. Les autres enfants vivants en sont indemnes.

Parmi les parents éloignés, on ne retrouve pas non plus de sujets présentant les symptômes d'Amirouche.

Par ailleurs, les conditions de vie de cette famille nombreuse sont correctes. Ils habitent dans une grande maison aérée et ensoleillée.

- L'examen de l'enfant le jour de son admission met en évidence

1) un retard statural important. L'enfant mesure 1m, 08 pour un âge de 8 ans $\frac{1}{2}$ (-4 D.S.) mais son poids est en rapport avec sa taille puisqu'il pèse 16 Kg. L'état général est conservé; l'enfant est apyrétique.

2) un syndrome neurologique qui est l'élément majeur dès la première inspection:

On est d'emblée frappé par le visage de cet enfant, visage figé à regard fixe; la bouche est entreouverte et laisse s'écouler une salive abondante. Quand il sourit le sourire se propage lentement. Il parle d'une voix

nasonnée, et la parole est scandée.

-En l'examinant debout on remarque qu'il titube dans tous les sens, il se "tortille sur lui même, sans tomber. Pour s'équilibrer il est obligé d'écarter les membres inférieurs. L'occlusion des yeux n'aggrave pas le trouble. Au niveau des mains on note des mouvements athétosiques.

-En faisant marcher notre malade on se rend compte que la marche est très instable et ébrieuse. L'enfant avance en zigzagant très lentement et en élargissant son polygone de sustentation; occasionnellement il tombe. L'asynergie globale des mouvements est évidente. La fermeture des yeux n'aggrave pas la marche, ni son orientation.

-L'étude des mouvements actifs nous permet de constater:

- L'existence d'une hypermétrie mise en évidence par l'épreuve doigt-nez et l'épreuve talon-genou.

- L'existence d'un tremblement intentionnel.

- Un trouble dans la succession des mouvements volontaires alternatifs rapides mis en évidence par l'épreuve du retournement des mains, les mouvements étant lents et se faisant avec maladresse.

De plus une hypotonie nette est mise en évidence par l'épreuve du ballant lorsque l'enfant est pris à l'improviste.

-Par contre à la mobilisation passive de la main, on

rencontre une certaine résistance avec phénomène de la roue dentée.

- L'examen de la motilité oculaire révèle:

La motilité commandée volontaire se fait avec une lenteur extrême et avec des mouvements saccadés. Il existe un phénomène de contraversion intermittente et non constante. Après que les globes arrivent à leur but, ils le dépassent pour y revenir par la suite.

La motilité guidée se fait plus aisément mais toujours avec des mouvements saccadés..

La motilité automatico-réflexe est conservée; les globes suivent facilement les mouvements passifs de la tête.

Le réflexe photo-moteur existe mais il semble lent.

L'acuité visuelle est impossible à préciser en raison du peu de coopération du malade mais elle paraît normale.

- Le reste de l'examen est normal :

Pas de troubles de la sensibilité

Réflexes ostéo-tendineux:

Rotuliens: normaux

Achiliens: difficile à mettre en évidence
du à l'hypertonie plastique

Bicipital et Tricipital: normaux

Réflexe cutané plantaire en flexion des
2 côtés

Pas de signes de paralysie des membres,
la force musculaire est conservée.

Et surtout l'intellect semble intact mais
une appréciation plus précise n'est pas possible.

3) L'examen de la peau et des muqueuses

Il existe de fines télangiectasies siégeant au
niveau des pavillons des oreilles, et dans la région sous
orbitaire, bilatérales et symétriques. Elles s'effacent
à la vitro-pression.

Au niveau des muqueuses qui sont par ailleurs
bien colorées, on remarque des télangiectasies bilatérales
de la conjonctive bulbaire des angles internes et externes.
Elles sont fines à direction horizontale, grossièrement
triangulaires à base limbique mais respectent entièrement
la cornée.

Les autres muqueuses sont libres.

4) Le reste de l'examen montre peu d'anomalies:

a) L'examen de l'appareil ostéo-articulaire
est normal.

b) L'examen respiratoire note l'existence d'une
toux humide non productive sans autre signe pathologique.

c) L'examen cardio-vasculaire ne retrouve rien d'anormal. La Tension Arterielle est à 9/5, le pouls à 100 pulsations/minute.

d) L'examen digestif

L'examen de la bouche montre l'existence de nombreuses caries dentaires.

Contrairement à ce que signalent les parents, l'enfant ne présente pas de diarrhée dans le service. Le reste de l'examen est normal; il n'existe pas d'hépatomégalie.

e) L'appareil lymphe- ganglionnaire:

Les aires ganglionnaires sont complètement libres; il n'y a pas de splénomégalie.

f) L'examen Oto-Rhino-Laryngologique montre

une rhinite congestive bilatérale

une hypersalivation importante

des amygdales non hypertrophées

des tympans normaux

g) L'examen des glandes endocrines montre

un petit goitre mou, homogène et diffus

et des organes génitaux externes normaux

Au terme de cet examen clinique, on se trouve devant un enfant qui présente en association

1) un syndrome neurologique complexe composé d'une ataxie cérébelleuse typique, de signes extra-pyramidaux (mouvements athétosiques, hypertonie plastique, hypersalivation) et de troubles de la motilité oculaire.

2) des télangiectasies conjonctivales et cutanées symétriques

3) un encombrement rhino-pharyné persistant

L'ensemble de ces signes est suffisamment évocateur de l'Ataxie-Télangiectasie pour que le diagnostic soit posé d'emblée.

On retrouve de plus chez cet enfant un retard statural important et un goître dont il faudra discuter l'origine.

- Les Examens para-cliniques

1) Sang Périphérique

FN: GR= $3.200.000/\text{mm}^3$ Hématocrite=30%
GB= $12.400/\text{mm}^3$
PN=58% E=2% B=0 L=38% M=2%

VS: 20 mm à la 1e heure - 48 mm à la 2e heure

Glycémie: 0,85 g/l

Urée sanguin: 0,25 g/l

2) Examen des urines:

Culot urinaire: normal

Chimie des urines: absence de prptidurie et de glucosurie

3) Exploration radiologique:

Radiographie pulmonaire: normale

Radiographie du crâne: normale

4) Electroencéphalogramme: normal

5) F.O.: normal

6) Etude des protides sériques:

Protidémie: 68 g/l

Electrophorèse:

Albumine: 36 g/l

Gammaglobulines: 15 g/l

Immunoélectrophorèse:

légère diminution de l'albumine
haptoglobine légèrement diminuée,
augmentation des Immunoglobulines G et
surtout M,

ABSENCE TOTALE DES IG A, ceci étant
confirmé par l'immun-sérum mono-
spécifique anti Ig A

7) Enfin l'IDR à la tuberculine (10u): négative
(malgré une cicatrice visible de BCG)

Ces deux derniers examens viennent appuyer le
diagnostic d'Ataxie-Télangiectasie.

- L'enfant reste hospitalisé un mois. A sa sortie,
il continue à tousser mais n'a toujours pas de diarrhée.
On lui prescrit un traitement à base de gammaglobulines.

- L'Evolution

1) Un an plus tard, le 18 Décembre 1973, l'enfant, âgé alors de 9 ans 8 mois, est réhospitalisé pour nouveau bilan. Après sa sortie de l'hôpital, Airouchea subi un traitement par l'acupuncture pendant un mois sans résultat. Il n'a pas reçu son traitement de gammaglobulines. De point vue fonctionnel, il n'a plus présenté de diarrhées, mais il continue à tousser, sans en être assez gêné pour consulter. De point vue neurologique, par contre, l'aggravation est évidente; l'enfant arrive à peine à marcher ou à s'alimenter tout seul.

2) L'examen objective la détérioration de l'état neurologique, mais l'enfant reste éveillé et sa compréhension bonne.

Les télangiectasies ne se sont pas étendues.

Le goître a légèrement augmenté de volume.

La croissance staturale est ralentie puisque la taille est maintenant de 1,211 (+ 3 cm), le poids de 18 Kg.

Par ailleurs on note l'existence d'un teigne du cuir chevelu et de pyodermites.

3) Les Explorations Para-Cliniques pratiquées lors de cette deuxième hospitalisation montrent:

a) Sang Périphérique

FN: GR=3.600.000/mm³ Hématocrite= 30%
GB=9.000/mm³
PN=72% E=2% B=0 L=25% M=1%
Plaquettes= 239.000/mm³

VS: 18mm a la 1^{re} heure-30 mm a la 2^e heure

Urée sanguin: 0,28 g/l

Glycémie: 0,95 g/l

Bilan Fonctionnel Hépatique:

Taux de Prothrombine = 63%

SGPT: 8860 u/ml

SGOT: 19 u/ml

Bilirubine:

Indirecte: 25 mg/l

Directe: 5 mg/l

Test au Thymol: 2,6 u MacLagan

Test de Hanger: 0

b) Examen des urines:

Culot: normal

Chimie: absence de protéidurie et de glucosurie

c) Radiographies:

Pulmonaire: Normale

Bronchographie: Bronchoectasies cylindriques diffuses

Osseuses: Âge Osseux: 8 ans

d) Exploration Thyroïdienne

Fixation a I¹³¹: 6^e heure: 29%

24^e heure: 44%

Cartographie: augmentation modérée du volume de la glande thyroïde

E.T.R.: 1, 14

Conclusion: Il s'agit d'un goitre simplee euthyroïdien

e) Examen Oculaire:

Biomicroscopie: vasodilatation importante des vaisseaux conjonctivaux et episcleraux triangulaire à base limbique, intéressant la région de la fente inter-palpébrale. Par endroits on trouve des formations glomérulaires.

F.O. = absence de reflet foveolaire, aspect terne de la rétine il n'existe pas d'anomalies vasculaires et en particulier pas de telangiectasies.

Conclusion: F.O. d'aspect sensiblement normal

f) Dosage d'Ig A sérique:

Anirouche: taux inférieur à 5 ui/ml

Dosages de l'Ig A effectués chez

le grand-père paternel,

la grand-mère paternelle,

le père,

la mère

les 4 sœurs et

les 2 frères: Taux Normaux

II) DISCUSSION

A) Nous présentons l'observation d'un enfant de 9 ans $\frac{1}{2}$ atteint d'une Ataxie-Télangiectasie typique mais apparemment non familiale, avec syndrome neurologique évolutif à début très précoce et chez qui on retrouve d'autres stigmates de la maladie actuellement devenus classiques:

1) une absence d'Ig A sérique démontrant un déficit de l'immunité humorale

avec un encombrement rhino-pharyngé chronique associé à des dilatations des bronches qui sont probablement le témoin d'une diminution des Ig A sécrétoires. Malheureusement celles-ci n'ont pas pu être dosées.

2) un déficit de l'immunité cellulaire dont témoigne:

l'absence d'adénopathies cervicales malgré l'encombrement rhino-pharyngé et le mauvais état dentaire

l'existence d'amygdales non hypertrophiées;

la négativité de l'IDR à la tuberculine à 10u peut-être due à la carence immunitaire (mais ceci n'est pas sûr étant donné l'ancienneté de la vaccination au BCG).

3) et un retard statural important.

B) Particularités Présentées par Notre Malade

En dehors de ce syndrome neurologique très complet

associé aux signes cutanéomuqueux typiques et aux déficits immunologiques caractéristiques de l'Ataxie-Télangiectasie, certains signes atypiques méritent d'être discutés.

- En premier lieu, c'est la diarrhée trainante que décrivent les parents et qui n'a jamais été vérifiée dans le service. En effet ce signe n'est pas signalé habituellement au cours de l'Ataxie-Télangiectasie. Mais vu l'absence d'Ig A présente par notre malade et fréquemment retrouvée au cours de cette affection, on pourrait penser qu'il est logique de retrouver des affections gastro-intestinales avec la même fréquence qu'on retrouve des manifestations oto-rhino-laryngologiques et broncho-pulmonaires. En effet il est connu qu'au cours d'autres affections où on retrouve un déficit en Ig A il existe une diarrhée chronique. (95 bis)

Malheureusement, la diarrhée de notre malade ayant cédée avant sa hospitalisation, nous n'avons pas pu explorer l'origine des troubles, et en outre nous n'avons pas pu étudier les Ig A sécrétoires intestinales

- Deuxièmement, notre malade présente un goître de volume modéré. On serait tenté de le faire entrer dans le cadre de la maladie, vu que des déficits endocriniens ont été signalés dans l'Ataxie Télangiectasie. (1, 36, 85, 4) Cependant cet hypothèse doit être repoussée car

l'exploration fonctionnelle thyroïdienne a montré qu'il s'agissait d'un goitre simple euthyroïdien très fréquent dans la région d'où est originaire Airouche.

- Troisièmement il y a lieu de noter les altérations du bilan fonctionnel hépatique constatées lors de la deuxième hospitalisation. Des modifications semblables ont été retrouvées par SCHALCH et col. (85) chez des enfants atteints d'Ataxie-Télangiectasie avec diabète.

Chez notre malade nous n'avons jamais mis en évidence d'hyperglycémie ni de glucosurie mais un test de tolérance glucidique n'a pas été pratiqué. De même l'insulinémie n'a pas pu être dosée.

Malgré l'absence de tout syndrome infectieux, d'hépatomégalie et d'ictère clinique, on ne peut exclure l'hypothèse d'une hépatite virale actuellement fréquente en Algérie.

- Le quatrième point de discussion à soulever concerne la mortalité, en bas âge, élevée dans la fratrie d'Airouche. Cette notion n'est pas retrouvée dans la littérature en ce qui concerne l'Ataxie-Télangiectasie. Nous discuterons des implications génétiques de cette constatation plus loin. De tout façon la mortalité infantile étant élevée en Algérie du fait des conditions socio-économiques et sanitaires, il est possible que ce soit le cas dans notre observation.

GENETIQUE

Comme nous l'avons vu, l'Ataxie-Télangiectasie est une maladie congénitale à transmission autosomique récessive ce qui implique:

1) les parents sont obligatoirement indemnes (notion retrouvée dans la littérature (61))

2) la maladie est familiale et la fréquence théorique de l'atteinte est de 1:4 dans la fratrie. Les cas familiaux sont effectivement très nombreux. (9, 14, 42, 54, 61, 86, 103) Mais les cas publiés où les cousins germains présentent la même maladie sont rares. (87)

3) La consanguinité doit augmenter la fréquence de la maladie. Cependant, dans la revue de la littérature effectuée par LAMY et col. (61) en 1964, parmi les 25 cas où nous possédons des renseignements précis, un seul était issu d'un mariage consanguin.

Vu que la maladie n'est pas exceptionnelle (on a vu qu'il y a eu environ 200 cas depuis qu'elle a été bien individualisée en 1958):

1) ou bien c'est que le gène est relativement fréquent et donc, la maladie survient même sans l'effet

favorisant de la consanguinité,

2) ou bien le taux de mutation spontanée est élevé.

De plus, l'expression du gène ne semble pas être influencée par l'âge des parents, ni par la position dans la fratrie. (61)

En ce qui concerne notre observation nous remarquons:

- Notre cas est le premier à être publié en Algérie. On doit noter que dans le service de Neurologie d'Alger qui recueille les malades venant de différentes régions du pays, il n'a été vu aucun cas.

Or, en Algérie, le taux de consanguinité est élevé. On comprend donc mal pourquoi cette maladie n'est pas plus fréquente ici. Serait-ce parce que les malades meurent d'infection avant que le diagnostic soit posé?

Ou est-ce que le gène est moins fréquent en Algérie?

Il n'est cependant pas exclu qu'avec les progrès de l'infrastructure sanitaire, on ne détecte davantage de cas dans l'avenir.

- Les parents sont effectivement sains, et de plus ils sont consanguins; mais, fait étonnant, parmi les 12 enfants, seul Anirouche est atteint par la maladie.

Parmi ces 5 enfants décédés en bas âge n'y aurait-il pas eu d'autres cas s'ils avaient survécu?

- Malgré le nombre élevé de décès parmi les enfants nés vivants, on n'a pas noté d'avortement ni de morts nés; un seul enfant est décédé dans la période néo-natale. Ceci corrobore ce qui a été trouvé dans la littérature et l'hypothèse de l'absence d'un gène lethal dans l'Ataxie-Telangiectasie.

- La fréquence de la mortalité infantile dans la famille d'Amirbuche, si elle n'est pas en rapport avec la fréquence générale élevée de la mortalité infantile en Algérie, peut aussi être expliquée par un gène semi-léthal. En effet on pense que dans l'Ataxie-Telangiectasie, le gène pathologique récessif serait semi-lethal (72 bis), c'est-à-dire que si, dans la majorité des cas, le décès survient avant l'âge de la procréation, d'autres sujets atteignent l'âge adulte.

Il semble donc que la gravité de la maladie soit différente selon les cas. Ceci pourrait expliquer que certains frères de notre malade, atteints de la même affection soient décédés d'infection avant l'apparition du syndrome neurologique (cas de l'enfant décédé à 2 mois et peut-être de celui décédé à 6 mois).

NOSOLOGIE - PATHOGENIE

Il est difficile de placer l'Ataxie-Télangiectasie dans un cadre nosologique bien défini.

- Faut-il la classer parmi les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses?

Effectivement, il existe une dégénérescence cérébelleuse progressive clinique et anatomique dans l'Ataxie-Télangiectasie. Dans certains cas, on a signalé l'existence de lésions médullaires et même des ressemblances cliniques avec la Maladie de Friedrich ont été notés dans certains cas d'évolution particulièrement longue. (69)

Cependant le tableau de l'Ataxie-Télangiectasie, comme nous l'avons vu, n'est pas limité à une dégénérescence neurologique. Et c'est justement l'existence de télangiectasies oculo-cutanées, et le syndrome de carence immunitaire qui la différencie significativement des hérédodégénérescences spino-cérébelleuses.

- Ou bien faut-il la classer, comme l'ont suggéré de nombreux auteurs dont BODER et SEDGWICK en premier lieu (14), parmi les phacomatoses?

On définit les phacomatoses actuellement selon KISSEL (58) comme des entités souvent hérédofamiliales,

caractérisées par la présence d'anomalies congénitales du développement, plus ou moins diffuses, intéressant principalement, mais non exclusivement, les formations d'origine ectodermique (peau, système nerveux, rétine) ainsi que les éléments vasculaires de ces formations. En plus ces maladies possèdent habituellement un pouvoir prolifératif potentiel très variable.

A partir de cette définition on conçoit que l'Ataxie-Télangiectasie puisse être étiquetée "Phacomatose", même si les lésions rétiniennes ne semblent jamais y exister.

Mais l'existence de la carence immunitaire de l'Ataxie-Télangiectasie, non retrouvée dans les phacomatoses, pose un problème:

En effet est-ce que ce déficit immunitaire différencie l'Ataxie-Télangiectasie du groupe des phacomatoses, ou est ce au contraire il la lie encore plus à ce groupe? Cette hypothèse est très féconde car elle permet d'unir sous un même mécanisme causal, des affections génotypiques à effet dysplasiant dysmétaboliques et abiotrophiques.

Ceci nous amène à nous interroger sur la pathogénie de l'Ataxie-Télangiectasie.

- Est-elle une morphodysplasie? (La maladie serait alors la conséquence uniquement d'une aplasie thyroïdienne qui par la suite entraînerait ou non des phénomènes auto-immuns.)

- Est-elle due à une histodysplasie primitive?

En effet les phacomatoses sont actuellement considérées comme des histodysplasies héréditaires (58). En considérant les affinités que présente l'Ataxie-Télangiectasie avec les phacomatoses, on peut déduire une hypothèse pathogénique.

On appelle histodysplasies (84) des maladies provenant d'une erreur de codage d'une protéine spécifique importante dans la différenciation des feuilletts embryonnaires. Il en résulte un trouble de la différenciation cellulaire. Les anomalies résultantes sont rarement constatées dès la naissance. Elles ont un potentiel évolutif, se complètent durant la vie et peuvent même se canceriser. Dans certains cas, on retrouve des anomalies chromosomiques considérées comme la conséquence du défaut génétique.

Toutes ces caractéristiques se retrouvent dans l'Ataxie-Télangiectasie. La diversité des lésions retrouvées est expliquée par l'effet pléiotrope du gène pathologique (c'est-à-dire capable d'affecter plusieurs organes et tissus).

Ce gène en effet va perturber très précocement soit

le centre inducteur qui va déterminer dans un sens donné la différenciation d'un feuillet embryonnaire, soit la différenciation même des premières ébauches issues de ces feuilletts. Il doit donc agir au plus tard à la fin du premier mois de la vie embryonnaire. Il en résultera une grande variété dans la localisation des lésions d'où le terme d'"histodysplasie" ou "dysembryoplasie de feuillet".

Mais il faut distinguer la phase de détermination des lésions (phase embryonnaire) et la phase de constitution des lésions (qui va de la période intra-utérine à fort loin dans la vie extra-utérine). Ce caractère potentiel prolifératif, bien que encore mal connu, pourrait être sous la dépendance de l'arrêt de différenciation, et des perturbations dans les migrations cellulaires, entraînées par le trouble primitif d'induction.

Ultérieurement ces cellules pourraient reprendre une certaine croissance plus ou moins anarchique et même se canceriser.

Mais dans l'Ataxie-Télangiectasie, les lésions primitives neurologiques ou télangiectasiques ne sont pas celles qui vont donner lieu à une prolifération maligne. C'est pourquoi, certains auteurs envisagent une autre hypothèse pathogénique pour expliquer cette curieuse affection.

PETERSON (79) en effet a proposé comme phénomène primordial une dysplasie thymique qui se situerait, vu les lésions anatomiques, vers le 2e à 3e mois intra-utérines. Cette thymopathie pourrait alors entraîner les déficits immunitaires du moins en ce qui concerne l'immunité cellulaire. Ceci est appuyé par les résultats de thymectomies pratiquées chez des animaux d'expérience.(6)

On peut aller plus loin et aussi imaginer que ces lésions fondamentales qui entraînent la carence de l'immunité cellulaire, pourraient être à l'origine d'une pathologie auto-immune. De nombreux auto-anticorps ont été trouvés au cours de l'intaxièeTélangiectasie mais leur lien avec la maladie est mal précisé. On ne sait s'ils surviennent du fait des infections répétées que présentent ces malades, ou s'ils sont à l'origine des troubles.

Le déficit immunitaire cellulaire explique la fréquence des proliférations malignes chez ces malades, aussi bien que les autres signes plus directement liés à la carence. On comprend mal pourtant alors les lésions nerveuses. Cependant dans certains thymectomies effectuées sur des animaux nouveaux-nés (26, et FIREMAN cité par LEVEQUE (63)), on a retrouvé une telle sémiologie neurologique.

Quoiqu'il en soit, la carence immunitaire a fait classer l'Ataxie- Télangiectasie parmi les déficiences immunitaires primaires par l'OMS (31).

De toute façon, qu'on considère l'immunopathie comme un primum movens ou comme une conséquence, c'est à partir des connaissances récentes la concernant qu'il se fondent les espoirs thérapeutiques à l'heure actuelle.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

En effet des quelques résultats importants obtenus en thérapeutique, le sont du fait d'une thérapie substitutive à visée immunologique.

On a d'abord essayé les gammaglobulines qui fournissent surtout le l'Ig G, et seulement des traces d'Ig A Ig M et Ig E.

On est passé par la suite aux perfusions plasmatiques à partir d'un plâsme donneur pour éviter les réactions de l'hôte au greffon, ainsi que la formation d'anticorps anti-Ig A qu'ont développés plusieurs malades ainsi traités.

La malade d'AMMANN et col. a actuellement reçu pendant 3 ans un tel traitement. Elle semble présenter une stabilisation des lésions neurologiques, et on a constaté une nette régression des accidents infectieux. Aucune prolifération néoplasique ne s'est développée alors que ce phénomène a été responsable du décès de ses deux frères.

Elle n'a pas non plus présenté de réaction au traitement.

On pensait au début, que cet effet favorable provenait du remplacement des Immunoglobulines, mais actuellement on est incliné à croire qu'il s'agit plutôt de l'action

benéfique du facteur de transfert (libéré au cours de l'opération, congélation-décongélation du plasma). Ce facteur, à l'état purifié, a déjà été utilisé pour traiter d'autres maladies où on retrouve aussi un déficit de l'immunité cellulaire. (5, 32) Ce facteur est libéré, comme nous l'avons vu plus haut, au cours des réactions de défense du système immunitaire responsable de l'immunité cellulaire. (32)

Plus récemment encore, une transplantation d'un thymus de nouveau-né a été pratiquée dans un même but.

Sur un plan plus modeste il ne faut pas négliger le rôle joué par les antibiotiques dans la guérison des infections pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques, causes fréquentes de décès chez ces enfants.

De plus, il faut envisager l'aspect médico-social de la maladie. Le placement de ces enfants dans des écoles spécialisées, du fait de leur handicap notoire important, est souhaitable. Malheureusement, ces établissements manquent à l'heure actuelle en Algérie et existent en nombre trop insuffisant dans d'autres pays.

Quand la scolarisation devient impossible, des soins intensifs deviennent nécessaires. Ceci aussi pose d'énormes

problèmes tant psychologiques que financiers à la famille. Si les espoirs suscités par les dernières tentatives thérapeutiques se réalisaient, l'adaptation sociale de ces enfants serait en plus à considérer.

CONCLUSIONS

Après avoir passé en revue les aspects étiologiques, cliniques et biologiques de l'Ataxie-Télangiectasie, nous avons présenté l'observation d'un enfant de 9 ans $\frac{1}{2}$ hospitalisé au C.H.U. de PARNET (Hussein-Dey) pour cette affection.

Chez lui, la maladie se manifeste d'une façon typique, avec début précoce, télangiectasies oculaires apparues à l'âge de 3 ans, et encombrement rhino-pharyngé persistant accompagné de dilatations des bronches. Les explorations biologiques montrent une absence complète de l'Ig A sérique. La détérioration neurologique progressive qui s'est installée par et à l'heure actuelle rend difficilement la marche.

Cependant, le malade présente certaines particularités que nous avons discutées :

- antécédents de diarrhée chronique
- absence d'infections graves aiguës.

Par ailleurs, c'est le seul enfant atteint dans une fratrie de 12 où on note cependant 5 décès ce qui nous a amené à envisager les théories pathogéniques, et les problèmes nosologiques posés par l'affection avant de faire le point des perspectives thérapeutiques modernes.

BIBLIOGRAPHIE

1. AQUILLAR, M., KAMOSHITA, S., LANDING, B., BODER, E. et SEDGWICK, R.: Pathological Observations in Ataxia Telangiectasia. J. Neuropath. Exp. Neurol, 1968, 27, 659-676.
2. AMMANN, A.J.: Respiratory Complications of Ataxia-Telangiectasia. New Eng. J. Med., 1969, 281, 1019.
3. AMMANN, A.J., CAIN, W.A., ISHIZAKA, K., HONG, R., GOOD, R.A.: Immunoglobulin E Deficiency in Ataxia Telangiectasia. New Eng. J. Med., 1969, 281, 469.
4. AMMANN, A.J., DEQUESNOY, R., GOOD, R.A.: Endocrinologic Studies in Patients with Ataxia Telangiectasia and other Immunologic Deficiency Diseases. Clin. Exp. Immun., 1970, 6, 587-595.
5. AMMANN, A.J., GOOD, R.A., BIER, D., FUDENBERG, H.H.: Long-Term Plasma Infusions in a Patient with Ataxia Telangiectasia and Deficient IgA and IgE. Pediatrics, 1969, 44, 5, part I, 672-6.
6. AMMANN, A., HONG, R.: Autoimmune phenomena in Ataxia Telangiectasia. J.P., 1971, 78, 5, 821-826.
7. ARIEDGE, R.L.: Ataxia Telangiectasia. Phy. Ther., 1968, oct., 1089-95.
8. ARTHUIS, M.: Ataxies de l'Enfant. Rev. Prat., 1972, 22, 30, 4147-4156.
9. ARTHUIS, M.: L'Ataxie-Télangiectasie. La Med. Inf., 1968, 3, 213-30.
10. ARTHUIS, M.: Diagnostic des Ataxies. La Med. Inf., 1968, 75, 3, 175-187.
11. BAJPAI, P.C., et al.: Ataxia Telangiectasia. Neurol. India, 1968, Oct-Dec., 16, 164-7.
12. BIGGAR, D. et al.: IgE in Ataxia Telangiectasia and Family Members. Lancet, 1970, 21 Nov., 2, 1089.

13. BLACKWOOD, W., MCMENEMEY, W.H., MEYER, A., MORMAN, A.,
RUSSELL, D.S.: Greenfield's Neuropathology. 1963,
Edward Arnold, ed., London.
"Progressive cerebellar degeneration in childhood"
411-12.
14. BODER, E., SEDGWICK, R.P.: Ataxia Telangiectasia.
A Familial Syndrome of Progressive Cerebellar
Ataxia, Oculocutaneous Telangiectasia and Frequent
Pulmonary Infection. Pediatrics, 1958, 21, 4, 526-
554.
- 14bis. BODER, E., SEDGWICK, R.: Ataxia Telangiectasia:
a Familial syndrome of Progressive Cerebellar Ataxia
Oculocutaneous Telangiectasia and Frequent Pul-
monary Infection. A Preliminary Report on Seven
Children, and Autopsy and a Case History.
Univ. South. Calif. M. Bull., 1957, 9, 15.
15. BONIFACE, L., et. al.: Neurological and Biolog-
ical Characteristics of a New Case of Ataxia-
Telangiectasia. Lille Med., 1967, Aug-Sept., 12,
823-8.
16. BONNET, J.L., et.al.: Ataxia Telangiectasia.
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr., 1968, April, 68, 518-
520.
17. BOWDEN, D., DANIS, P., SOMMERS, S.: Ataxia Telangi-
ectasia: Case with Lesions of Ovaries and Adeno-
hypophysis. J. Neuro-Path. Exp. Neurol., 1963,
22, 549.
18. CAMPOS, J., et.al.: 4 New Findings of the Mme.
Louis-Bar's Syndrome. Rev. Neuropsychiat., 1967,
Sept., 30, 247-66.
19. CASTAIGNE, P., et.al.: Ataxia Telangiectasia
Immunity Disorders. Presse Médicale, 1969,
22 Feb., 77, 347-8.
20. CASTROVIEJO, P.I., et.al.: Ataxia Telangiectasia
(presentaion of 2 sisters with agammaglobinemia
1A). Rev. Clin. Esp. 1968, 15 June, 109,
439-44.
21. CAWLEY, L.P., SCHENKEN, J.R.: Monoclonal Hyper-
gammaglobulinemia of the gammaM Type in a 9
year old girl with Ataxia-Telangiectasia.
A.J. Clin-Path., 1970, 54, 6, 790-801.
22. CHRISTOL, D., BOUSSOUGANT, Y.: Les Facteurs de

Defense contre L'infection. La Rev. Prat., 1971,
21, 6, 919-838.

23. DAVIDENKOVA, E.F., et.al.: Ataxia Telangiectasis
Syndrome in Rendu-Osler Disease. Zh. Nevropat.
Psikhiat. Korsakov., 1968, 809-12.
24. DENES, F., et.al.: Ataxia-Telangiectasia (Louis-
Bar Syndrome). A propos of 2 Cases in the same
Family. Acta. Neurol. (Napoli), 1970, Mar-Apr.,
25, 229-35.
25. DICAGNO, L., et.al.: Ataxia Telangiectasia
(Louis Bar's Syndrome) Description of a Case.
Minerva Pediat., 1967, 4 Aug., 19, 1455-8.
26. EISEN, A.: Delayed Hypersensitivity in Ataxia
Telangiectasia. New Eng. J. Med., 1965, 272,
801.
27. FEIGIN, R.O., VIETTI, T.J., WYATT, R.G., KAUFMAN,
D.G., SMITH, C.H.: Ataxia Telangiectasia with
Granulocytopenia. The J. Pediat., 1970, 77, 3,
431-8.
28. FINE, J., et.al.: Louis-Bar Ataxia Telangiec-
tasia, Study of the First Italian Case. Rass.
Int. Clin. Ter., 1970, 31 May, 50, 599-601.
29. FORD, F.R.: Diseases of the Nervous System in
Infancy, Childhood and Adolescence. 1959, C.C.
Thomas, ed., Springfield (Illinois).
"Progressive Familial Cerebellar Ataxia and
Choreoatnetos is with Telangiectasia and chronic
Infection of the Respiratory Tract", 880-5.
30. FRANCOIS, J., NEETENS, A.: Syndrome "Ataxie-
Télangiectasies" de Louis-Bar. Bull. Soc. Ophth.
Fr., 1961, 4, 288-92.
31. FUDENBERG, H., GOOD, R., GOODMAN, H., HITZIG, W.,
KUKKEL, H., ROITT, I., ROSEN, F., ROWE, K., SELIG-
MANN, M., SOOTHILL, J.: Primary Immunodeficiencies.
Bull. Wld. Hlth. Org., 1971, 45, 125-142.
32. FUDENBERG, H., SPITLER, L., LEVIN, A.: Treatment of
Immune Deficiency. Amer. J. of Path., 1972,
69, 3, 529-535.
33. GEBALA, A., et.al.: Studies on the Pathogenesis
of Observed cases of Louis-Bar Syndrome. Pol.
Tyg. Lek., 1969, 19 May, 24, 750-55.

34. GELLIS, S.S., FEINGOLD, M., BODER, E., SEDGWICK, R.: Ataxia-Telangiectasia. Am.J. of Dis. of Child., 1969, 117, 3, 317-8.
35. GERBEAUX, J., BURTIN, P., BACULARD, A., LARMOER, M., SAINT-MARTIN, J.: Ataxie-Télangiectasie Etude Immunologique et Allergologique de la Malade, ses Parents, et de la Fratrie. Arch. Fr. de Pediatr., 1966, 22, 8, 962.
36. GERSHANK, J., JAMES, V.: Ataxia Telangiectasia and Growth Failure. Amer. J. Dis. Child., 1971, Dec., 122, 538-540.
37. GIRARD, J.: L'Ataxie-Télangiectasie (11 observations et Révue de la Littérature). Thèse, 1964, Paris, 78p. Ed., A.G.E.M.P.
38. GOODMAN, W.N., et.al.: Ataxia-Telangiectasia: report of a case. Bull. Los Angeles Neurol. Soc., 1971, Jan., 36, 21-31.
39. GOTOFF, S., AMIRMOKRI, E., LIEBNER, E.: Ataxia Telangiectasia Neoplasia, Untoward Response to X-Irradiation and Tuberous Sclerosis. Amer. J. Dis. Child., 1967, Dec., 114, 617-625.
40. GRANILLO, R.J.: Ataxia Telangiectasia. Arch. Fund Roux Ocea, 1969, 3, 213-4.
41. GROSSI-BIANCHI, M.L., et.al.: Ataxia Telangiectasia: 3 Clinical cases with Immunological study and autopsy report. Minerva Pediatr. 1971, 18 Aug., 23, 1350-8.
42. GUAZZI G.C., et.al.: Genetic and Immunologic Study of 2 Families Affected by Ataxia-Telangiectasia of Mme. Louis-Bar. Acta. Neurol. (Napoli), 1970, Sept -Oct, 25, 551-77.
43. GUNINO, A.: Ataxia-Telangiectasia with Absence of IgG. J. Neuro. Sci., 1969, 8, 545-54.
44. HANLEY, R.D., BAIRD, H.W., CRAVEN, E.M.: Ataxia Telangiectasia: Report of 7 Cases. A.M.A. Arch. Ophthal., 1967, 77, 5, 582-92.
45. HARENT-VITTINI, F., JANOT, C.: Données Actuelles sur la Réaction Immunitaire "In Vivo". La Revue de Médecine, 1973, 18-6, 25, 1663-70.

46. HARPEY, J.P.: Les Carences Immunitaires de l'Enfant. 1972, Laboratoires Hoechst, ed., Paris.
47. HAYAKAWA, H., KOBAYASHI, N.: Blasts in Ataxia Telangiectasia. Lancet, 1967, 1, 7502.
48. HECT F., et.al.: Ataxia-Telangiectasia---Clonal Growth of Translocation Lymphocytes. New Eng. J. Med., 1973, 9 Aug., 289, 286-91.
49. HECHT, F., KOLER, R., RIGAZ, D., et.al.: Leukaemia and Lymphocytes in Ataxia-Telangiectasia. Lancet, 1966, II, 1193.
50. HEIMANN, K., et.al.: Eye Symptoms in Louis-Bar Syndrome. Ber. Deutsch. Ophth. Ges., 1969, 69, 139-45.
51. HONG, R., AMMANN, A.: Selective Absence of IgA Autoimmune Phenomena and Autoimmune Disease. Amer. J. of Path., 1972, 69, 3.
52. IRONBERRY, J. ABBADI, M., DEBECKER, A., HANIN, M.T.: Determination Quantitative des Immunoglobines G, A et M chez les Adultes Algériennes. Arch. de L'I.F. d'Algerie, 1971 (à paraître).
53. ITATSU, Y., et.al.: An autopsy case of Ataxia-Telangiectasia. Acta. Path. Jap., 1969, May, 19, 229-39.
54. JEAN, R., BONNET, M., SERRE, R., RIEU, D., CLOT, J., REY, J-M., BOUSQUET, J-L, HERMANS, J.: Aspects Immunologiques de l'Ataxie-Télangiectasie. A.F.P., 24, 1972, 4, 446.
55. JOFFE, B.I. et.al.: Insulin levels in Hereditary Ataxias. N. Engl. J. Med., 1970, 17 Dec., 283, 1910-1.
56. KARITZKY, D., et.al.: A Contribution to the Immunology of the Louis-Bar Syndrome: Observations from one Family. Monatsschr. Kinderheild. 1970, Apr., 118, 123-7.
57. KHALIFE, R., et.al.: Ataxia Telangiectasia. J. Med. Liban, 1969, 22, 187-90.
58. KISSEL, P., DUREUX, J-B., SCHMITT, J.: Qu'Appelle -T-On Phacomatoses? La Rev. Prat., 1970, 1-11, 20, 28, 4353-62.

59. KOJIMA, K., et.al.: Ataxia Telangiectasia (Louis-Bar Syndrome). Acta. Soc. Ophthal. Jap., 1968, June, 72, 625-37.
60. KRETSCHNER, R.R., OSUNA, M.L., VALENQUELA, R.A.: Reversible Neutrophil Defect in Ataxia Telangiectasia. Pediatrics, 1972, 50, 1, 147-9.
61. LAMY, M., JAMMET, M.L., MARTIN, E., DEJOULX, B.: L'Ataxie-Télangiectasie. A.F.P., 1964, 21, 6, 645-59.
62. LEIKIN, S., BAZELON, M., KYOUNG HI PARK: In Vitro Lymphocyte Transformation in Ataxia Telangiectasia. J. Pediat., 1966, 68, 477-79.
63. LEVEQUE, B., DEBAUCHEZ, J.-C., DESBOIS, J., FEINGOLD J., BARBET, J., MARIE, J.: Les Anomalies Immunologiques et Lymphocytaires dans le syndrome d'Ataxie-Télangiectasie: Analyse des Observations de la Littérature. Etude de quatre Observations personnelles. A.P., 1966, 13, 11, 2709-17.
64. LISKER, R., et.al.: Chromosome Breakage in Ataxia-Telangiectasia. Lancet, 1970, 21-3, 1, 618.
65. LOPUKHIN, Y., et.al.: Transplantation of Neonate Thymus-Sternum Complex in Ataxia-Telangiectasia. Transplant Proc., 1973, Mar., 5, 823-7.
66. LOUIS-BAR, D.: Sur un Syndrome Progressif Comprenant des Télangiectasies Capillaires, Cutanées et Conjonctivales Symétriques à Disposition Naévoïde et des Troubles Cérébelleux. Conf. Neurologica (Basel), 1941, 4, 32-42.
67. MARIE, J., LEVEQUE, B., DEBAUCHEZ, Q., MAGLOIRE CL.: Syndrome d'Ataxie-Télangiectasie avec Dilatation des Bronches et Déficit en Gamma-globulines. A.F.P., 1964, 21, 10, 1213-17.
68. MARKOS, R., et.al.: Louis-Bar Syndrome. A review with three personal cases. J. Assoc. Physicians India, 1970, Aug, 18, 699-701.
69. MASSON, M.: Les Atrophies Cérébelleuses. La Rev. Prat., 1969, 21-3, 19, 9, 1219, 1231.

70. MCFARLIN, D.E., et.al.: Impaired Lymphocyte Transformation in Ataxia Telangiectasia in Part Due to Plasma Inhibitory Factor. J. Immun. 1969, Dec., 103, 1211-22.
71. MCFARLIN, D.E., et.al.: The Immunological Deficiency State in Ataxia-Telangiectasia. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., 1971, 49, 275-92.
72. MESHAKE, G., BURTIN, P., DANO, F., DELPECH, B., SELIGMANN, M.: Etude des Immunoglobulines dans l'Ataxie-Telangiectasie. In Protides of the Biological Fluids. XIV Coll. Bruges., 1966, Ed. Elsevier, Vol. 14, 715-18.
- 72bis. MONTAGU, A., LEVITAN, M.: Textbook of Human Genetics. 1971, Oxford Univ. Press, ed., London. 134-6, 251-61.
73. MORGAN, J.L., HOLCOMB, T.M., MORRISSEY, R.W.: Radiation Reaction in Ataxia Telangiectasia. Amer. J. Dis. Chil., 1968, 116, 5, 557-8.
74. MOULIAS, R., BERTHAUX, P. Les Populations Cellulaires Responsables de la Reponse Immunitaire. Rev. du Prat., 1971, 21-2, 21, 6, 839-59.
75. MOULIAS, R., GOUST, J.-M.: Les Phénomènes Immunitaires en Pathologie Nerveuses et Musculaire. Rev. Prat., 1972, 11-5, 22, 14, 2225-34.
76. NASPITZ, C.K., EISEN, A.H., RICHTER, M.: DNA Synthesis in Vitro in Leukocytes from Patients with Ataxia Telangiectasia. Int. Arch. Allergy, 1968, 33, 3, 217-26.
77. NEZELOF, C.: Les Carences Immunitaires. Rev. Prat., 1971, 1-9, 21, 22, 3279-89.
78. PELC, S., VIS, H.: Ataxie Familiale avec Télangiectasies Oculaires (Syndrome de Louis-Bar). Acta. Neuro. Psych. Belg., 1960, 60, 905-22.
79. PETERSON, R., KILLEY, W., GOOD, R.: Ataxia-Telangiectasia, its Association with a Defective Thymus, Immunological Deficiency Disease and Malignancy. Lancet, 1964, 1, 1189-93.

80. RABONO NAVAS A., et.al.: Familial Disease Characterized by the Association of a Non-Progressive Ataxic Gait, Palmar Telangiectasis and Hypogammaglobulinemia. Arch. Neurobiol. (Madrid), 1970, Apr-Jun., 33, 233-6.
81. REFSO, S.: Classification of some Hereditary Nervous Diseases---The "Heredo-Ataxias". Nord. Med., 1971, Apr., 85, 428-9.
82. REINERT, Ph.: Exploration des Fonctions Immunitaires chez l'Enfant. Rev. Pediatr., 1973, fev., 9, 2, 59-66.
83. ROSENTHAL, J., MARDOWITZ, A., MEDENIS, R.: Immunologic Incompetence in Ataxia-Telangiectasia. J. Dis. Child., 1965, 110, 69-75.
84. ROYER, P. : Génétique et Pédiatrie. Rev. Prat., 1970, 7-12, 20, 31bis, 83-9.
85. SCHALCH, D.S., MCFARLIN, D.E., BARLOW, M.H.: An Unusual Form of Diabetes Mellitus in Ataxia Telangiectasis. New Eng. J. Med., 1970, 282, 25, 1396-1402.
86. SCHMID, W. et.al.: Cytogenetic Findings in Two Brothers with Ataxia-Telangiectasia (Louis-Bar's Syndrome). Arch. Genet. (Zür), 1972, 45, 49-52.
87. SCHMITT, J., TRIDON, P., LAXENAIRE, M.: Ataxie Téléangiectasies. Rev. Neurologique, 1962, 106, 34-42.
88. SCHONGUT, L., et.al.: Cytomorphologic Examination in Ataxia Telangiectasia. Acta. Pediatr. Acad. Sci. Hung., 1970, 11, 101-9.
89. SCHONGUT, L., et.al.: Studies on Complement and the Primary Fraction of Complement in Ataxia Telangiectasia. Acta. Paediatr. Acad. Sci. Hung., 1970, 11, 89-95.
90. SCHONGUT, L., et.al.: The Behavior of Serum Ceruloplasmin in Ataxia Telangiectasia. Acta. Paediatr. Acad. Sci. Hung., 1970, 11, 97-100.
91. SCHULER, D., SCHONGUT, L., CSERHATI, E., SIEGLER, J., GACS, G. Lymphoblastic Transformation, Chromosome Pattern and Delayed-Type Skin Reaction in Ataxia-Telangiectasia. Acta. Paediat. Scand., 1971, 60, 66-72.

92. SCHUSTER, J., HART, Z., STIMSON, S., BROUGHT, A.,
P OULIK, M.: Ataxia Telangiectasia with Cere-
bellar Tumor. Pediatrics, 1966, 37, 776-86.
93. SELIGMANN, M., KLEIN, M.: Structure et Activité
Biologique des Immunoglobulines Humaines. Rev.
Prat., 21, 6, 883-901.
94. SMITH, D., COGAN.: Ataxia Telangiectasia.
AMA Archives of Ophtal., 1959, 62, 364-9.
95. SOUTH, M.A., COOPER, M.D. WOLLHEIM, F.A., GOOD, R.A.:
The IgA System. II. The Clinical Significance of
IgA Deficiency: Studies in Patients with Agamma-
globulinemia and Ataxia Telangiectasia. Amer.
J. Med., 1968, 44, 2, 168-78.
- 95bis. STANBURY, J. WYNGAARDEN, J., FREDRICKSON, D.:
The Metabolic Basis of Inherited Disease.
1972, McGraw-Hill, ed., New York., 1645-50.
96. STANKLER, L. et.al.: Ataxia Telangiectasia.
Case report of a Benign Variant with Telangiec-
tasia, Recurrent Infection and Low IgA.
Br. J. Dermatol., 1973, Feb., 88, 187-9.
97. STRICH, S.: Pathological Findings in Three Cases
of Ataxia Telangiectasia. J. of Neurology,
Neurosurg. and Psychiat., 1966, 29, 6,
489-99.
98. STROBER, W., et.al.: Ig Metabolism in Ataxia
Telangiectasia. J. Clin. Invest., 1968, 47, 8,
1905-15.
99. SYLLABA, L., HENNER, K.: Contribution à l'In-
dépendance de l'Athetose Double Idiopathique et
Congenitale. Atteinte Familiale, Syndrome Dys-
trophique, Signe du Réseau Vasculaire Conjonc-
tival, Intégrité Psychique. Rev. Neurol., 1926,
1, 5, 541-62.
100. TATTERSALL, R., et.al.: Ataxia Telangiectasia.
Proc. Roy. Soc. Med., 1970, May, 63, 455.
101. TERHEGGEN, H.G., et.al.: Ataxia Telangiectasia
(Louis-Bar Syndrome). Report on Seven Cases.
Z. Kinderheilk., 1970, 107, 324-42.
102. THIEFFRY, St., ARTHUIS, M., AICARDI, J., LYAN, G.:
L'Ataxie-Télangiectasie. Rev. Neurol., 1961, 105,
5, 390-405.

103. THIEFFRY, S., ARTHUIS, M., FARKAS-BARGETON, E.,
LE TAN VIEH.: L'Ataxie-Télangiectasie, Une
Observation Anato-mo-Clinique Familiale.
A.P., 1966, 42, 68, 3006-18.
104. VALENZUELA, R.H.: Ataxia-Telangiectasia. Gac.
Med. Mex., 1971, Apr., 101, 497-507.
105. VALLERY-RODOT, P., HAMBURGER, J., LHERMITTE,
F.: Pathologie Medicale. 1963, ed. Med. Flam-
marion, Paris. Tome III, 523-4.
106. VERMA, I.C., et.al.: Ataxia Telangiectasia.
Indian Pediat., 1969, Oct., 6, 689-9.
107. WAGSTAFF, L.A., et.al.: Ataxia Telangiectasia
in a South African Bantu Child. S. Afr. Med.
J., 1969, May, 43, 666-74.
108. WALDMANN, T.A., et.al.: Serum Alpha-Feto-
Protein Levels in Patients with Ataxia Telang-
iectasia. Lancet, 1972, 25 Nov., 2, 1112-5.
109. WALSH, F.B.: Clinical Neuro-Ophtalmology.
1947, Williams and Wilkins, ed., Baltimore.
1988-93), cité par 1.
110. WELLS, C.E., SHY, G.M.: Progressive Familial
Choreo-Athetosis with Cutaneous Telangiectasia.
J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1957, 20, 2, 98-
104.

TABLE DES MATIERES

	Page
I) INTRODUCTION.....	1
II) PRESENTATION de l'ATAXIE-TELANGIECTASIE	
A Partir de la Revue de la Litterature.....	3
a) Historique.. ..	4
B) Fréquence et Facteurs Etiologiques.....	6
C) Anato-mo-Pathologie.....	8
D) Clinique.....	14
E) Examens Para-Cliniques	26
F) Diagnostic.....	41
G) Evolution.....	45
III) NOTRE OBSERVATION.....	48
A) Présentation du Malade.....	48
B) Discussion.....	62
IV) GENETIQUE.....	65
V) PATHOGENIE - NOSOLOGIE.....	68
VI) PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	74
VII) CONCLUSIONS.....	77
VIII) BIBLIOGRAPHIE.....	i
IX) TABLE DES MATIERES	

Vu le Président du JURY

Signé:

Vu le Doyen

Signé:

Vu et permis d'imprimer

Alger, le

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ALGER

Signé:

